

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

**MEDIDA DE LA MASA ÓSEA POR MEDIO DE
ABSORCIOMETRÍA DUAL CON FUENTE DE RAYOS X,
EN NIÑOS NORMALES Y CON RETRASO
CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO Y PUBERTAD:
CORRELACIÓN ENTRE DENSIDAD MINERAL ÓSEA,
FACTOR DE CRECIMIENTO INSULIN-LIKE I
Y PARÁMETROS AUXOLÓGICOS**



X-53-375695-1

FRANCISCO JAVIER DEL CAÑIZO GÓMEZ

Septiembre, 1998

23264



BIBLIOTECA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**MEDIDA DE LA MASA ÓSEA POR MEDIO DE ABSORCIOMETRÍA
DUAL CON FUENTE DE RAYOS X EN COLUMNA LUMBAR Y
ANTEBRAZO, EN NIÑOS NORMALES Y CON RETRASO
CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO Y PUBERTAD:
CORRELACIÓN ENTRE DENSIDAD MINERAL ÓSEA, FACTOR DE
CRECIMIENTO INSULIN-LIKE I, Y PARÁMETROS AUXOLÓGICOS**

Por

FRANCISCO JAVIER DEL CAÑIZO GÓMEZ

**Tesis realizada para la obtención del grado de Doctor en Medicina.
Dirigida por el Doctor Don Federico Hawkins Carranza, Profesor Titular
de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.
Madrid, Septiembre 1998**

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

FEDERICO HAWKINS CARRANZA, Profesor Titular de Medicina, de la Universidad Complutense de Madrid, y Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid

CERTIFICA:

Que D. FRANCISCO JAVIER DEL CAÑIZO GOMEZ, ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado: " Medida de la masa ósea por medio de absorciometría dual con fuente de Rayos X, en niños normales y con retraso constitucional del crecimiento y pubertad: correlación entre densidad mineral ósea, factor de crecimiento insulín-like y parámetros auxológicos ", el cual se encuentra terminado, es original y cumple los requisitos para ser presentado como Tesis Doctoral.

Y para que así conste donde proceda, firmo el presente Certificado

Vº Bº
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis



Fdo.: _____
(Fecha y firma)

DNI

Fdo.: 18-IX-98
(Fecha y firma)

DNI 50.301.146

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

D. Eduardo Díaz-Rubio, Director del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la UCM, en funciones

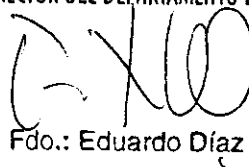
INFORMO: Que una vez examinado el Trabajo presentado por D. FRANCISCO JAVIER DEL CAÑIZO GOMEZ, titulado: "MEDIDA DE LA MASA ÓSEA POR MEDIO DE ABSORCIOMETRÍA DUAL CON FUENTE DE RAYOS X, EN NIÑOS NORMALES Y CON RETRASO CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO Y PUBERTAD: CORRELACION ENTRE DENSIDAD MINERAL OSEA, FACTOR DE CRECIMIENTO INSULIN- LIKE I Y PARAMETROS AUXOLOGICOS dirigido por el Profesor D. Federico Hawkins Carranza, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como

Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

28 SET. 1998

El Director del Departamento
DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA



Fdo.: Eduardo Díaz Rubio

Fdo.: _____
(Fecha y firma)

A mi mujer María
A mis hijos, María, Javier y Jorge

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Prof. D. Federico Hawkins Carranza, Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, el haber dirigido esta Tesis Doctoral, y la ayuda que me ha brindado en su realización.

Agradezco a mi mujer, la Dra María Natividad Moreira Andrés, Médico Adjunto del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, su constante ayuda y apoyo moral, su crítica, sus consejos y su colaboración en la realización de los trabajos y en la interpretación de los resultados, ya que sin ella esta Tesis no habría llegado a su fin.

Agradezco a la Dra Luisa Larrodera, del Departamento de Bioquímica del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, su colaboración en la realización de las determinaciones analíticas.

Agradezco a la Srta Delfina Puente Melgar y al Dr Lorenzo García Piñar, del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, la realización de las densitometrías óseas.

Agradezco a los Doctores Agustín Gómez de la Cámara y Francisco Javier de la Cruz Bértolo, de la Unidad de Epidemiología e Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, su colaboración en el análisis estadístico de los datos.

Agradezco al Dr Javier Rejas sus enseñanzas de estadística y por haber participado activamente en la parte estadística de los diseños.

Agradezco al Dr Juan José Aracama Montaner, ex-Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Central de la Cruz Roja de Madrid, el haberme iniciado en el campo de la Endocrinología.

Agradezco a mi padre (q.e.p.d.), gran médico y mejor persona, el haber despertado en mí la vocación de médico.

Agradezco a mi madre todo el esfuerzo que ha derrochado para que fuera médico.

Por último, agradezco a mis tres hijos su comprensión durante el tiempo que ha durado la realización de esta Tesis, y porque no les he podido dedicar el tiempo que merecían.

ÍNDICE

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. MASA ÓSEA Y PICO DE MASA ÓSEA.....	2
1.2. FASES ESENCIALES PARA EL DESARROLLO DE LA MASA ÓSEA.....	5
1.3. MÉTODOS DE CUANTIFICACIÓN DE LA MASA ÓSEA.....	6
1.3.1. MÉTODOS TRADICIONALES.....	8
1.3.1.1. Biopsia ósea	
1.3.1.2. Fotodensitometría radiográfica	
1.3.1.3. Radiogrametría ósea	
1.3.2. MÉTODOS ACTUALES.....	10
1.3.2.1. Absorciometría fotónica simple ó SPA	
1.3.2.2. Absorciometría fotónica doble ó DPA	
1.3.2.3. Tomografía computerizada cuantitativa ó TCC/QCT	
1.3.2.4. Ultrasonografía ósea ó BUA	
1.3.2.5. Absorciometría dual con fuente de rayos X ó DXA	
1.4. MASA ÓSEA, CRECIMIENTO Y FACTOR DE CRECIMIENTO INSULIN-LIKE I (IGF-I).....	33
1.4.1. ESTRUCTURA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA IGF-I.....	33
1.4.2. FISIOLOGÍA DE LA IGF-I.....	33
1.4.3. REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN Y ACCIÓN DE LA IGF-I.....	34
1.4.4. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA IGF-I.....	34
1.4.5. TIPOS DE ACCIÓN DE LA IGF-I.....	35
1.4.6. APLICACIONES CLÍNICAS DE LA IGF-I.....	35
1.4.6.1. IGF-I y crecimiento	
1.4.6.2. Otras aplicaciones	
1.5. OSTEOPENIA EN NIÑOS.....	36
2. JUSTIFICACIÓN.....	37
DISEÑO 1. ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN EXISTENTE ENTRE DMO, PARÁMETROS AUXOLÓGICOS E IGF-I EN NIÑOS CON CRECIMIENTO NORMAL	
3. OBJETIVOS.....	41
4. PACIENTES.....	43

	Pág.
5. MÉTODOS.....	46
5.1. SOMATOMETRÍA Y AUXOLOGÍA.....	47
5.1.1. SOMATOMETRÍA.....	47
5.1.2. ESTUDIO NUTRICIONAL.....	47
5.1.2.1. Índice de masa corporal (IMC)	
5.1.3. ACTIVIDAD FÍSICA.....	47
5.1.4. INGESTA DE CALCIO.....	48
5.1.5. VELOCIDAD DE CRECIMIENTO.....	48
5.1.6. DETERMINACIÓN DEL ESTADÍO PUBERAL.....	48
5.1.7. DETERMINACIÓN DE LA EDAD ÓSEA (EO).....	49
5.2. DETERMINACIONES ANALÍTICAS.....	49
5.3. MEDIDAS DE LA MASA ÓSEA.....	49
5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	51
6. RESULTADOS.....	52
6.1. DMO LUMBAR POR GRUPOS DE EDAD	53
6.2. DMO RADIAL POR GRUPOS DE EDAD.....	53
6.3. DMO Y ESTADÍOS PUBERALES.....	53
6.4. CORRELACIÓN ENTRE DMO LUMBAR Y RADIAL.....	56
6.5. DMO LUMBAR Y PARÁMETROS AUXOLÓGICOS.....	56
6.6. DMO RADIAL Y PARÁMETROS AUXOLÓGICOS.....	56
6.7. CORRELACIÓN SIMPLE Y CORRELACIÓN PARCIAL.....	71
6.8. ANÁLISIS DE REGRESIÓN MÚLTIPLE.....	71
6.9. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE IGF-I SEGÚN EDADES.....	74

	Pág.
6.10. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE IGF-I Y ESTADÍOS PUBERALES.....	74
6.11. CORRELACIÓN ENTRE CONCENTRACIONES SÉRICAS DE IGF-I Y DMO LUMBAR Y RADIAL.....	77
6.12. CORRELACIÓN ENTRE CONCENTRACIONES SÉRICAS DE IGF-I Y PARÁMETROS AUXOLÓGICOS.....	77
7. DISCUSIÓN.....	81
8. CONCLUSIONES.....	87
DISEÑO 2. EVALUACIÓN DEL ESTADO MINERAL ÓSEO EN NIÑOS PREPUBERALES CON RCCP.....	90
3. OBJETIVOS.....	91
4. PACIENTES.....	93
4.1. SUJETOS DE ESTUDIO.....	94
4.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE RCCP Y TBF.....	95
5. MÉTODOS.....	96
5.1. SOMATOMETRÍA Y AUXOLOGÍA.....	97
5.1.1. SOMATOMETRÍA.....	97
5.1.2. “ SCORE “ DE LA DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LA TALLA (Talla SDE).....	97
5.1.3. ESTUDIO NUTRICIONAL.....	98
5.1.3.1. IMC	
5.1.3.1. “ Score “ de la desviación estándar del IMC (IMC SDE)	
5.1.4. ACTIVIDAD FÍSICA.....	98
5.1.5. INGESTA DE CALCIO.....	98
5.1.6. VELOCIDAD DE CRECIMIENTO.....	99
5.1.7. DETERMINACIÓN DEL ESTADÍO PUBERAL.....	99
5.1.8. DETERMINACIÓN DE LA EO.....	99

	Pág.
5.1.9. “ SCORE “ DE LA DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LA DMO (DMO SDE).....	99
5.2. DETERMINACIONES ANALÍTICAS.....	100
5.3. MEDIDAS DE MASA ÓSEA.....	100
5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	101
6. RESULTADOS.....	102
6.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	103
6.2. DATOS DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA.....	103
6.3. CORRECCIÓN DE LOS DATOS MINERALES ÓSEOS PARA HUESO Y TAMAÑO CORPORAL.....	107
7. DISCUSIÓN.....	109
8. CONCLUSIONES.....	114
9. CONCLUSIONES GENERALES.....	116
10. BIBLIOGRAFÍA.....	118

ABREVIATURAS

MO:	Masa ósea
GH:	Hormona de crecimiento
PMO:	Pico de masa ósea
DMO:	Densidad mineral ósea
CMO:	Contenido mineral óseo
SPA:	Absorciometría fotónica simple
SXA:	Absorciometría fotónica simple con fuente de rayos X
DPA:	Absorciometría fotónica dual
DXA:	Absorciometría fotónica dual con fuente de rayos X
TCC/QCT	Tomografía cuantitativa computerizada
BUA:	Ultrasonografía ósea
IGF-I:	Factor de crecimiento insulín-like I
RCCP:	Retraso constitucional del crecimiento y pubertad
TBF:	Talla baja familiar
IMC:	Índice de masa corporal
TDR:	Región tercio distal del radio
MDR:	Región medio distal del radio
UDR:	Región ultradistal del radio
EO:	Edad ósea
EC:	Edad cronológica
SDE:	“ Score “ de la desviación estándar
DE:	Desviación estándar
IMC-SDE:	“ Score “ de la desviación estándar del índice de masa corporal
DMO-SDE:	“ Score “ de la desviación estándar de la densidad mineral ósea
AOB:	Área ósea barrida
EEM:	Error estándar de la media
DEM:	Desviación estándar de la media

1. INTRODUCCIÓN

1.1 MASA ÓSEA Y “ PICO DE MASA ÓSEA ”

Masa ósea (MO) es la cantidad de tejido óseo acumulado durante el crecimiento. Existen una serie de factores que contribuyen a una inadecuada acumulación, y así en niños con enlentecimiento en su velocidad de crecimiento se ha observado una MO pobre, sobre todo cuando existe un déficit de secreción de hormona de crecimiento (GH) (1). La MO aumenta desde la infancia y adolescencia, alcanzando un “ pico ” que según unos autores ocurre entre los 17-18 años (2-4) y según otros más tarde, alrededor de los 35 años (5-7), declinando progresivamente después. Por otro lado se ha demostrado que el aumento de MO es gradual a lo largo de la infancia (8-12), acelerándose durante la pubertad (13-19). El “ pico de masa ósea ” (PMO) se define como la MO máxima que se alcanza durante la vida como consecuencia de un crecimiento normal (20,21). Depende principalmente de factores genéticos, influencias hormonales que también están determinadas genéticamente , de la actividad física y la nutrición; pudiendo modificarse voluntariamente estos dos últimos factores. Se vé reducido tanto en circunstancias fisiológicas (menopausia, envejecimiento) como patológicas (inmovilización prolongada, enfermedades médicas, tratamientos farmacológicos osteopenizantes, etc) (22-25). En la tabla 1 aparecen los factores más importantes relacionados con la adquisición de la MO y con la aparición del PMO. El factor exógeno más importante en la formación de la MO en niños es la ingesta de calcio, habiéndose demostrado ya hace muchos años que la ingesta alta de calcio en la alimentación, se asocia con una mayor MO a todas las edades (26). Así mismo el análisis retrospectivo de 487 balances de calcio en niños y adultos jóvenes (27), nos dá

Tabla 1. Factores más importantes relacionados con la adquisición de la MO, y con la aparición del PMO.

- **Sexo femenino**
 - **Raza blanca**
 - **Edad avanzada**
 - **Menarquia tardía**
 - **Menopausia precoz**
 - **Historia familiar de osteoporosis**
 - **Tabaco**
 - **Ingesta excesiva de alcohol**
 - **Ingesta pobre en calcio**
 - **Delgadez**
 - **Vida sedentaria**
 - **Circunstancias patológicas**
 - * **Inmovilización prolongada**
 - * **Tratamientos farmacológicos osteopenizantes**
 - * **Enfermedades que afecten al metabolismo óseo**
-

una idea de la importancia de la ingesta de calcio durante el crecimiento y la adolescencia. Los niños siempre crecen y desarrollan su esqueleto, incluso en regiones con ingesta de calcio muy baja, como es el caso de algunos países asiáticos. Pero si la ingesta de calcio es baja, puede verse comprometido el desarrollo de una densidad ósea óptima, a pesar de que el crecimiento sea normal.

Para obtener un buen PMO, se exigiría que los niños y adolescentes ingirieran al menos de 1,2 a 1,8 grs. de calcio al día cuando la tasa de absorción fuera del 30 % (27). Por desgracia, muchos adolescentes no toman tanto calcio y en la mayor parte de los jóvenes no se cumplimentan las necesidades para un desarrollo óseo óptimo. Datos de estudios longitudinales con niños, nos indican un efecto concreto de los suplementos de calcio sobre el desarrollo óseo, que viene a ser de un 2% en dos años (28). Este efecto no depende de factores genéticos, ya que también se observó en gemelos univitelinos (29). A lo largo de todo el periodo de crecimiento las diferencias en la ingesta de calcio podrían tener un impacto más pronunciado. Sin embargo, es preciso señalar, que este aumento adicional de la MO durante la niñez y adolescencia, también depende de la actividad física. El ejercicio físico estimula el desarrollo de la MO, como lo pone de manifiesto una correlación muy positiva entre el tiempo dedicado al mismo y la densidad ósea en los niños (30). Así pues, parece posible obtener un aumento adicional de la MO mediante el deporte (31). Puesto que el ejercicio físico suele ir a la par que una alimentación sana incluso con una elevada ingesta de calcio, se puede asumir que el incremento adicional de la MO durante la primera parte de la vida adulta depende tanto del ejercicio físico como de la nutrición.

En conclusión, el PMO se ve determinado principalmente por factores genéticos, pero también puede verse influido por la nutrición, especialmente por la ingesta de calcio, y por la actividad física. La ingesta de calcio resulta de particular importancia durante la niñez, y sobre todo durante la pubertad y adolescencia, momento en el que el crecimiento se va a completar y la densidad ósea continúa aumentando.

1.2. FASES ESENCIALES PARA EL DESARROLLO DE LA MASA

ÓSEA

Cada individuo alcanza en algún momento de su vida la *MO inicial* (32). Este parámetro dependerá de la predisposición genética para el desarrollo del sistema óseo, que se define por el número y función de las células óseas de una *unidad funcional*. Estas unidades se componen de osteoblastos, osteoclastos y osteocitos. Su número y función dependen, a su vez, de la modulación de esta base genética en las distintas fases de la vida.

Las fases esenciales para el desarrollo de la MO son (32):

- **Crecimiento óseo intrauterino**
- **Crecimiento óseo prepuberal**
- **Crecimiento óseo postpuberal hasta la mitad de la vida adulta**

El crecimiento óseo extrauterino se encuentra regulado por las hormonas sexuales y sus cambios, que determinan el grado de mineralización y también de desmineralización.

Durante la fase de maduración sexual se produce en ambos sexos una aceleración del crecimiento óseo por efecto del aumento de las hormonas sexuales. La talla final y, por

tanto, parte de la MO *inicial* dependen en primer lugar de la dinámica y grado de maduración sexual (32).

El segundo factor que controla la MO son los cambios hormonales, responsables de la pérdida de la misma en la menopausia de la mujer. La reducción de la MO se corresponde con el nivel de estrógenos, ya que aproximadamente la mitad de ella depende de estas hormonas. En cambio, en el varón, se mantiene la producción de testosterona hasta edades avanzadas, lo que explica que no se observe una pérdida tan brusca de MO.

En un momento aún no bien conocido, que es diferente en cada persona, la MO *inicial* comienza a disminuir. El descenso de la MO en el varón es prácticamente paralelo al envejecimiento, mientras que en la mujer los cambios entran en una dinámica diferente a partir de la menopausia. La tercera parte de todas las mujeres sufren una pérdida ósea acelerada a partir de esta etapa. Se trata de las denominadas *fast-losers*, que muestran una pérdida anual de contenido mineral óseo superior al 3,5 %.

1.3. MÉTODOS DE CUANTIFICACIÓN DE LA MASA ÓSEA

Cuando hablamos de MO nos referimos a la cantidad de hueso (en gramos) contenido en un segmento óseo o en la totalidad del organismo. Para medir la MO utilizaremos el término de densidad mineral ósea (DMO), que es la determinación de la MO por cm^2 .

Los procedimientos no invasivos de medición de la DMO, radiológicos o gammagráficos (tabla 2), evalúan la atenuación sufrida por un haz de fotones al atravesar el segmento estudiado y lo cuantifica como coeficiente de atenuación lineal. La cuantía de esa atenuación está en función del contenido mineral, por lo que puede ser

Tabla 2. Características básicas de las técnicas no invasivas actualmente utilizadas en la determinación de la DMO.

Técnica	Localización	% Hueso trabecular/ cortical	Dosis radiación mrem	Tiempo estudio minutos
SPA	Radio UD Radio D	75/25 5-20/80-95	5	2-5
SXA	Radio UD	75/25	1-5	3
DPA	Columna Cadera	65/35 25/75	5-15	20
DXA	Columna Cadera Radio Esqueleto total	65/35 25/75 5-20/80-95 20/80	1-5	2-5
TCC	Columna	95/5	100-300	8-10
BUA	Calcáneo	80/20	-	10-15

asimilada a la DMO y comparada frente a patrones de contenido mineral conocido, si bien para ello es también necesario calcular el volumen del tejido óseo extravasado. El término contenido mineral óseo (CMO) hace referencia a la evaluación global de la MO contenida en el fragmento óseo estudiado. Se trata del peso de la parte mineral ósea por unidad de longitud de barrido (g/cm), si bien para disminuir su variación se normaliza su tasa dividiéndola entre el espesor del hueso (deducido en la misma medida).

1.3.1. MÉTODOS TRADICIONALES

1.3.1.1. Biopsia ósea: Su carácter invasivo y complejo no la indican en la actualidad para el cálculo de la MO y DMO.

1.3.1.2. Fotodensitometría radiográfica: Con esta técnica se compara la densidad radiológica ósea con la de un objeto patrón de referencia sobre radiografías estándares, mediante un densitómetro lumínico. La placa radiográfica se interpone entre una fuente de luz con salida calibrada y una célula fotoeléctrica. Se ha utilizado siempre sobre huesos periféricos (cúbito distal, radio proximal y metacarpianos), cuya densidad se afecta poco por la escasa presencia de tejidos blandos superpuestos. Esta técnica ha sido abandonada, ya que las variables de Kev, mAmp, difusión y endurecimiento del haz, procesado de la placa, etc, afectan demasiado a esta técnica (33).

1.3.1.3. Radiogrametría ósea: Consiste en la medición de la anchura cortical de un hueso por medio de su imagen radiológica (34). Se ha generalizado el uso de la diáfisis del segundo metacarpiano para la medida ya que presenta varias ventajas (35) como distancia hueso-placa mínima, ausencia de interposición muscular, ausencia de rotaciones, diáfisis de forma circular en su eje transversal, hueso cortical homogéneo y una porosidad cortical mínima.

Para realizar el estudio, se efectúa una radiografía de la mano en posición palmo-placa, con el foco a 1 metro centrado sobre el punto medio de la diáfisis del segundo metacarpiano, empleando una fuente de rayos X de 80 Kev y 3-5 mAmp. A partir de esta radiografía, se miden con un calibre o una lupa, el diámetro endostal (d) y periosteal (D) en el centro de la diáfisis del segundo metacarpiano. Con estas medidas se definen varios índices, siendo los más utilizados (36):

- Índice de Morgan ó espesor cortical: $D-d$
- Índice de Decqueker ó superficie transversal cortical: D^2-d^2 .
- Índice de Barnett y Nordin ó porcentaje de espesor cortical: $D-d/D$
- Índice de Garn ó porcentaje de superficie cortical: D^2-d^2/D^2
- Índice de Gryfe ó superficie cortical/superficie total: D^2-d^2/DL

Es un método sencillo, económico, inofensivo (baja dosis de radiación) y de fácil disponibilidad en cualquier centro asistencial al utilizarse voltajes y amperajes fáciles de conseguir con cualquier tubo de rayos X. Su fiabilidad es del 90 % y su coeficiente de variación del 5-10 % (35).

Presenta inconvenientes como que sólo valora el hueso cortical y no el trabecular, ciertos cambios locales (fracturas, tirotoxicosis, etc) pueden alterar los resultados o la

exploración, y en determinados casos de pérdida rápida como en inmovilizaciones prolongadas puede haber una pérdida ósea intracortical que afecte poco o nada a las medidas de los diámetros corticales, no afectándose estos índices paralelamente a la pérdida.

Hasta el advenimiento de las técnicas de absorciometría fotónica doble con rayos X, se señalaba como la técnica de menor coeficiente de variación y por lo tanto de mejor reproductibilidad (37), sin embargo actualmente se encuentra en desuso ya que sus resultados no se correlacionan con las medidas obtenidas por otros métodos densitométricos más recientes sobre todo en lo que se refiere a hueso trabecular.

1.3.2. MÉTODOS ACTUALES

1.3.2.1. Absorciometría fotónica simple ó SPA: Introducida en 1963 (38), se fundamenta en el paso de un haz de fotones finamente colimado a través de los tejidos blandos y hueso de una extremidad (habitualmente la muñeca), monitorizándose el grado de absorción mediante un detector de fotones y un contador de centelleo colimado. La extremidad explorada debe sumergirse en agua o rodearse de bolsas llenas de ésta, para conseguir que el espesor del tejido blando sea constante a lo largo de toda la exploración. La masa de mineral óseo presente se calcula a partir de la cantidad de fotones absorbida por el hueso.

El rayo incidente proviene de una fuente radioactiva finamente colimada emisora de radiación gamma (en general I^{125}), y, en el caso de la medición de la MO, el cuerpo incidido es el tejido óseo situado en un medio acuoso. Si se considera que la absorción

debida a las partes blandas situadas alrededor del hueso son próximas a las del agua, el esquema general de funcionamiento es el que aparece en la figura 1.

La anchura del fragmento barrido es de 1 cm y la duración de este barrido de 25 segundos, con lo que la exploración del fragmento es de 2-5 minutos y la dosis de radiación total recibida por el paciente de unos 5 mRem sin producción de radiación difusa.

Un sistema de cálculo automático permite cuantificar a partir de la atenuación del haz, el CMO como densidad lineal (g/cm) de la zona atravesada, o bien, tras estandarizar y compensar las variaciones del tamaño del hueso, la DMO (gr/cm²) para evitar así las variaciones debidas a las diferencias de anchura ósea en cada barrido.

Su aplicación está limitada a huesos periféricos como el radio y el calcáneo (39).

Existen una serie de variables que afectan a su medición, como el lugar en que se realiza la medición que afecta especialmente a la reproducibilidad (40), y el grado de agotamiento de la fuente (en el caso del I¹²⁵ su vida media es de 1 año).

La fiabilidad del método depende de la calibración del aparato, que está asegurada mediante fantomas. Se encuentra entre 95-99 %, la reproducibilidad interanálisis del 97-98 %, y su coeficiente de variación del 2-3 % (37). Detecta medidas de 0,05 g/cm con una precisión en el radio de sujetos adultos de $\pm 0,006$ g/cm (41), que mejora en huesos más pequeños.

Su alta reproducibilidad interanálisis indica esta técnica en estudios longitudinales de cuantificación del CMO en huesos largos periféricos (radio distal y calcáneo), en enfermedades metabólicas óseas y en su seguimiento terapéutico. Se ha desarrollado un

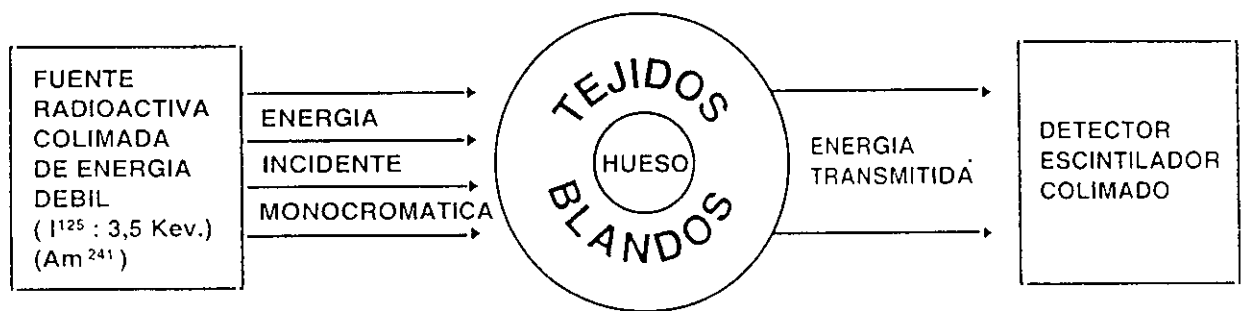


Figura 1. Esquema general del funcionamiento de la técnica SPA en la medida de la DMO.

sistema de SPA para medir la MO a nivel ultradistal del radio, lo que permite valorar el hueso esponjoso a ese nivel.

En los últimos años, se ha introducido una variante con fuente de rayos X llamada absorciometría fotónica simple de rayos X ó SXA que suministra un haz monofotónico de 29 KeV, ideal para separar el hueso de los tejidos blandos, y que se ha aplicado sobre todo a mediciones óseas del antebrazo (42) (figura 2).

1.3.2.2. Absorciometría fotónica doble ó DPA: A diferencia de la SPA, utiliza una fuente radiactiva bicromática, lo que permite la determinación del CMO en localizaciones esqueléticas más profundas, donde existe mayor cantidad de tejido blando circundante y muy especialmente en el fémur proximal y vértebras, además de su empleo en las localizaciones óseas de las extremidades.

Esta técnica consiste en que una fuente de gadolinio 153, emite fotones de dos energías diferentes (42 y 100 KeV); energías fotónicas ideales para la medición ósea a través de gruesas capas de tejidos blandos. La doble energía del haz permite separar la atenuación debida al tejido óseo y la de los tejidos blandos.

Después de definir un área de interés, se produce un barrido rectilíneo a una velocidad de 2,5 mm/seg. (la exploración dura 20 minutos), y el haz transmitido llega a un detector colimado. Los datos obtenidos se expresan como CMO total (en grs. de hidroxapatita) o como DMO en gr/cm si se corrige para la longitud de la medida, en gr/cm² para el área, y en gr/cm³ para el volumen. Un software incorporado permite la elección de distintos programas de cálculo para los distintos huesos estudiados: fémur, columna vertebral, cuerpo total, etc (figura 3).

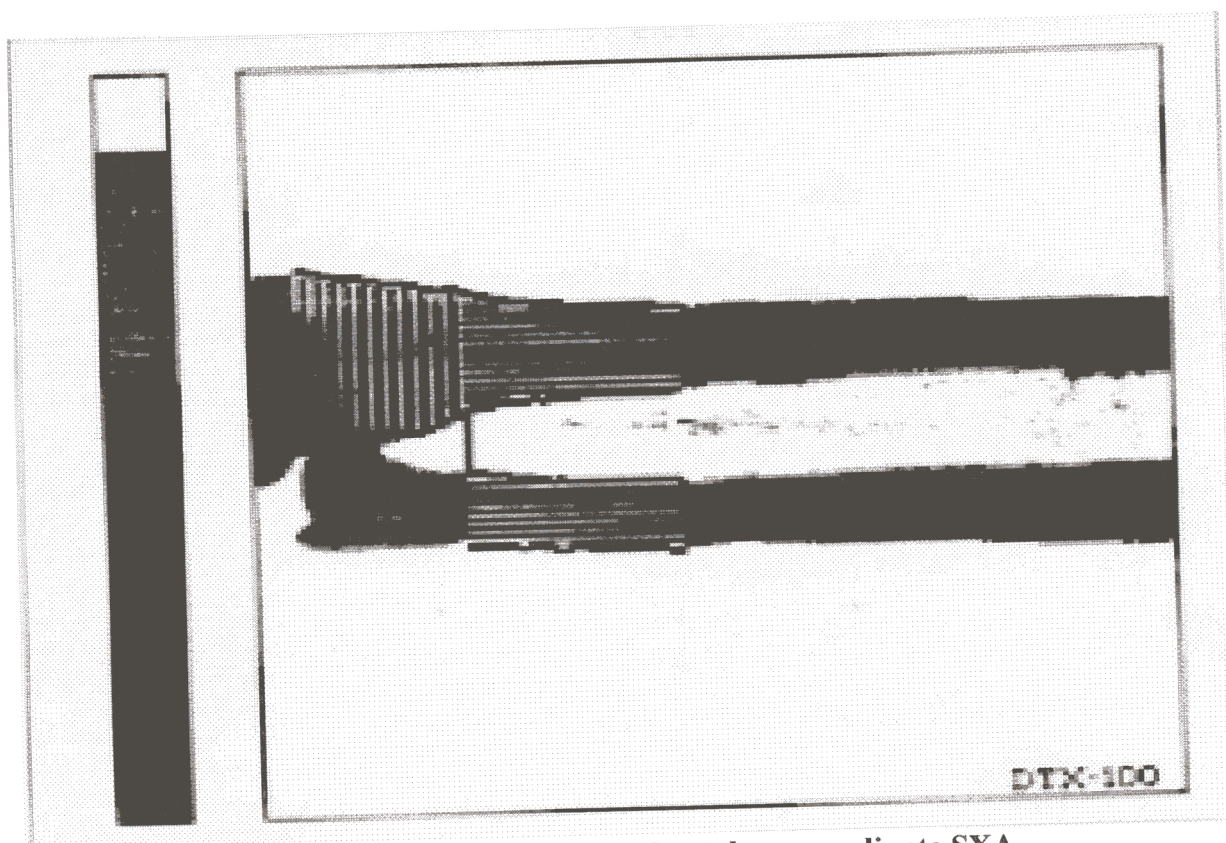
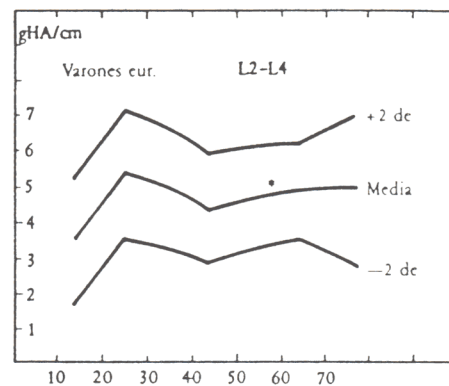
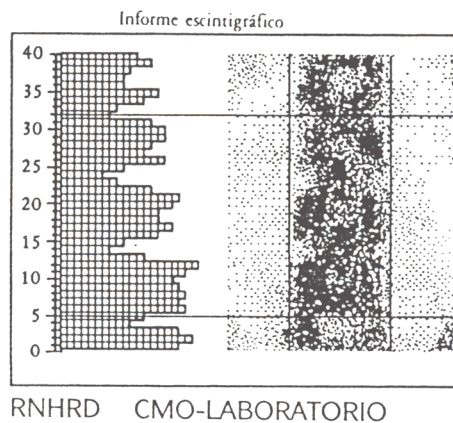


Figura 2. Medida de la DMO en el antebrazo mediante SXA.



NOMBRE:
 VARON:
 EDAD: 60
 EQ.ESPESOR (cm.): 16
 MOISEY:
 FECHA DE MEDICION: 17/03/87
 COLUMNA:
 FECHA ARCHIVO: 04/12/87
 REGION DE INTERES: 6-31
 NUM. DE ESCINTIGRAFIAS 26

CMO Total (gHA) 54.23
 Media lin (gHA/cm) 5.21
 Media área (gHA/cm²) 0.99
 Media Vol. (gHA/cm³) 0.24

Figura 3. Resultados obtenidos de la medida de la DMO en columna lumbar mediante la técnica DPA.

La fiabilidad es del 94-96 %, con una reproductibilidad del 98-99%, siendo el coeficiente de variación entre el 1-4 % (43). Las medidas de CMO tienen una reproductibilidad más pobre que las de DMO, y frente a técnicas de SPA, las medidas de CMO en columna vertebral poseen mejor reproductibilidad que las de técnicas de SPA en el radio (43).

Esta técnica presenta una serie de ventajas como que permite las mediciones y valoraciones del CMO en lugares con predominio del hueso trabecular (columna vertebral y cuello femoral), se trata de un equipo no muy caro e inocuo para el paciente por utilizar baja dosis de radiación (5-15 mRem en piel y 2 mRem en gónadas), presenta alta fiabilidad y reproductibilidad, además de corregir el efecto que generan las capas de grasa, tejidos blandos y aire alrededor del hueso ya que se trata de técnicas que utilizan pulsos de doble energía.

Por otro lado tiene los inconvenientes de necesitar recambio periódico (cada 12-18 meses) de la pastilla del isótopo (44), en presencia de osteofitos, degeneraciones discales, calcificaciones de la aorta, etc pueden producirse mediciones artefactadas por la dificultad de definirse claramente la región de interés (45) y su medida integra del hueso cortical y trabecular, no permitiendo el análisis individualizado de cada uno de ellos, no mostrando además el espacio intervertebral.

Esta técnica presenta mejor precisión en sujetos normales que en osteoporóticos, y por ello está más indicada en estudio de población sana que osteopénica.

1.3.2.3. Tomografía computerizada cuantitativa ó TCC/QCT: Se trata de un método radiodiagnóstico basado en la medida comparativa del coeficiente de absorción

de un cuerpo que es atravesado por un haz de rayos X finamente colimado, tras la detección y medida del rayo residual por un detector alineado con la fuente (46). Permite discernir entre hueso cortical y trabecular, lo que la hace aplicable tanto a vértebras como a huesos largos (21). En el caso de su aplicación a mediciones de columna vertebral, su potencial recae en la capacidad de localización anatómica tridimensional y en su capacidad de separación de hueso esponjoso y compacto (40) (figura 4).

La radiación a la que se expone el paciente es de 100-1000 mRems (47), habiéndose reducido en los equipos de última generación a 100-300 mRems, una centésima parte de la radiación administrada en una exploración radiológica completa de abdomen. En el caso de TCC de doble energía, esta radiación se dobla. La exploración densitométrica con el TCC dura unos 8-10 minutos.

La fiabilidad de la técnica es del 80-95 % para la TCC de energía simple y del 90-95 % para la TCC de energía doble (40). El coeficiente de variación para la TCC de energía simple está entre el 1-3 %, siendo del 5-10 % en TCC de doble energía (40). En pruebas realizadas con TCC de alta energía en mediciones sobre fantomas simulados (el hueso es simulado por soluciones de fosfato dipotásico, la grasa por etanol y los tejidos blandos por agua), señalan los siguientes errores (40):

- TCC de energía simple: fiabilidad pobre, con coeficiente de variación del 2 %, por ello es un método interesante en estudios de seguimiento terapéutico.
- TCC de doble energía: exactitud buena y coeficiente de variación del 10 %, por lo que es un método interesante en estudios transversales para separar grupos de población sana y enferma.

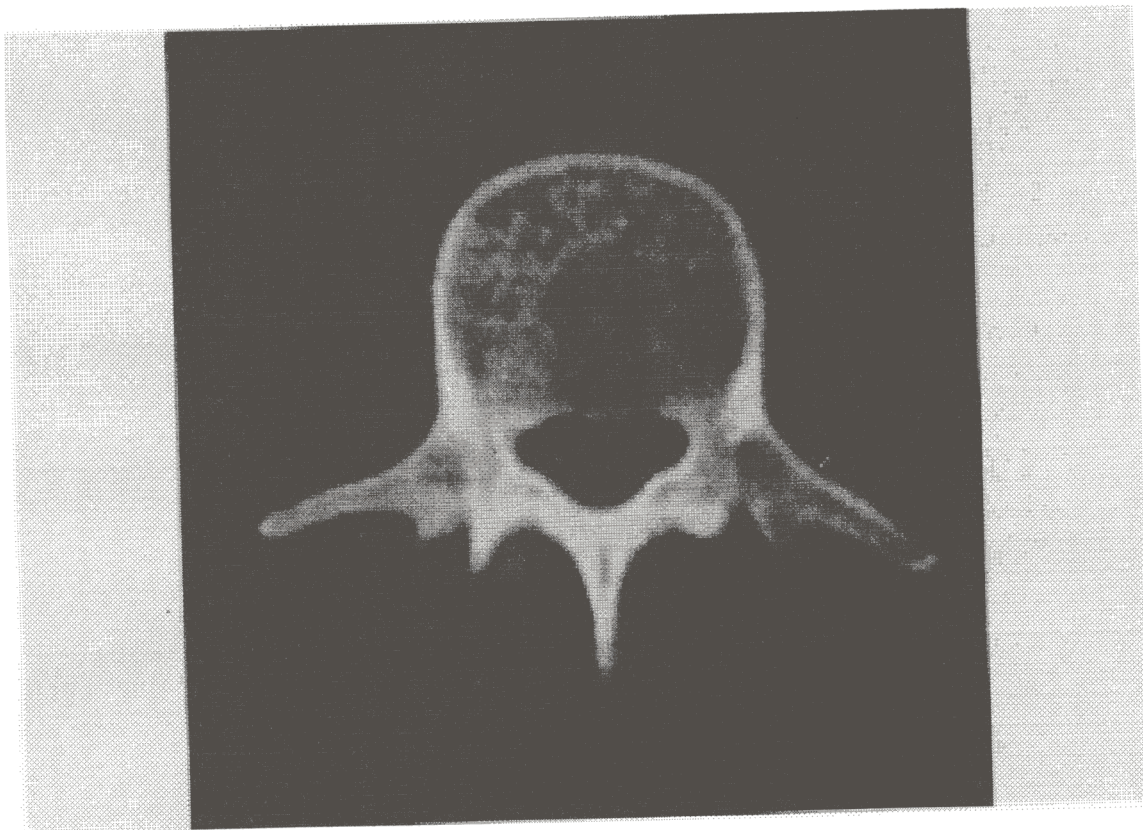


Figura 4. Imagen de una vértebra lumbar obtenida mediante TCC/QCT.

Los factores de error que afectan a la exactitud (fiabilidad) y a la precisión (reproductibilidad), son multiples (48-50) como el endurecimiento del rayo, la heterogeneidad del campo medido y en especial las cantidades variables y desconocidas de grasa, el tipo de escáner, las variaciones debidas a la edad del aparataje (por ello es necesario realizar siempre un fantoma de referencia), y los errores de reposición.

Actualmente se encuentra en desuso porque la dosis de radiación administrada no es despreciable, la disponibilidad de escáners no es fácil por su alto costo, se trata de una técnica insuficiente cuando se aplica a cuerpos de composición heterogénea como el hueso esponjoso, y ha sido desplazada por las nuevas técnicas de absorciometría dual con fuente de rayos X.

1.3.2.4. Ultrasonografía ósea ó atenuación de ultrasonidos (BUA): Se basa en que tanto la atenuación como la velocidad del sonido se correlacionan con la masa mineral al atravesar el hueso. Los procedimientos densitométricos mediante atenuación de ultrasonidos utilizan el hueso como filtro selectivo de frecuencia de ondas ultrasónicas (51). Para ello usa un emisor y un receptor transductores a cada lado del hueso que se desea estudiar (el más frecuentemente utilizado es el calcáneo) que se encuentra sumergido en agua.

Se efectúan medidas de referencia a distintas frecuencias sin incluir la muestra o segmento óseo que se desea analizar, con lo que se obtiene un espectro de atenuación en función de cada una de estas frecuencias, espectro que queda almacenado en la memoria del microcomputador.

Se realizan medidas de la zona que se desea estudiar sumergida en el tanque con las mismas frecuencias ultrasónicas. En el caso del tobillo se analiza una zona de 2,5 cm y luego el espectro de absorción obtenido se divide entre el de referencia, obteniendo así el espectro neto de atenuación. Las frecuencias mayores son más fácilmente atenuadas que las bajas, y la inclinación de la curva de respuesta a las distintas frecuencias se expresa en dB/MHz y se computan por regresión lineal (figura 5).

Al no utilizar radiación, tendría ventaja sobre las otras técnicas, y se ha apuntado que podría apreciar no sólo la densidad, sino también la estructura del hueso (52). Su coeficiente de variación está entre el 2,6-5 % (51). Aunque se trata de una técnica libre de radiación, aún debe ser perfeccionada y validada (53), siendo su utilización desplazada por las técnicas de absorciometría dual con fuente de rayos X.

1.3.2.5. Absorciometría dual con fuente de rayos X ó DXA : Se trata de un procedimiento absorciométrico que utiliza una fuente de rayos X de doble energía para representar y medir el CMO de algunos segmentos óseos (fundamentalmente columna vertebral y cuello femoral) o del esqueleto conjunto. Su concepción es similar a la de los métodos de DPA, pero asocia otras ventajas adicionales (54). Se han conseguido densitometrías de mejor calidad al sustituir el radioisótopo Gd^{153} por un tubo de rayos, X, aumentando el haz fotónico y disminuyendo el diámetro de la fuente, consiguiendo así un menor tiempo de barrido (de 2 a 5 minutos, frente a los 20 minutos de la DPA), una mejor resolución (1,5 mm) de imagen y una mayor precisión de las medidas de BMD del 2% al 1 % (55). Desde que estos aparatos aparecieron en 1987 han sido perfeccionados notablemente, tanto en el detector de fotones, como en el sistema

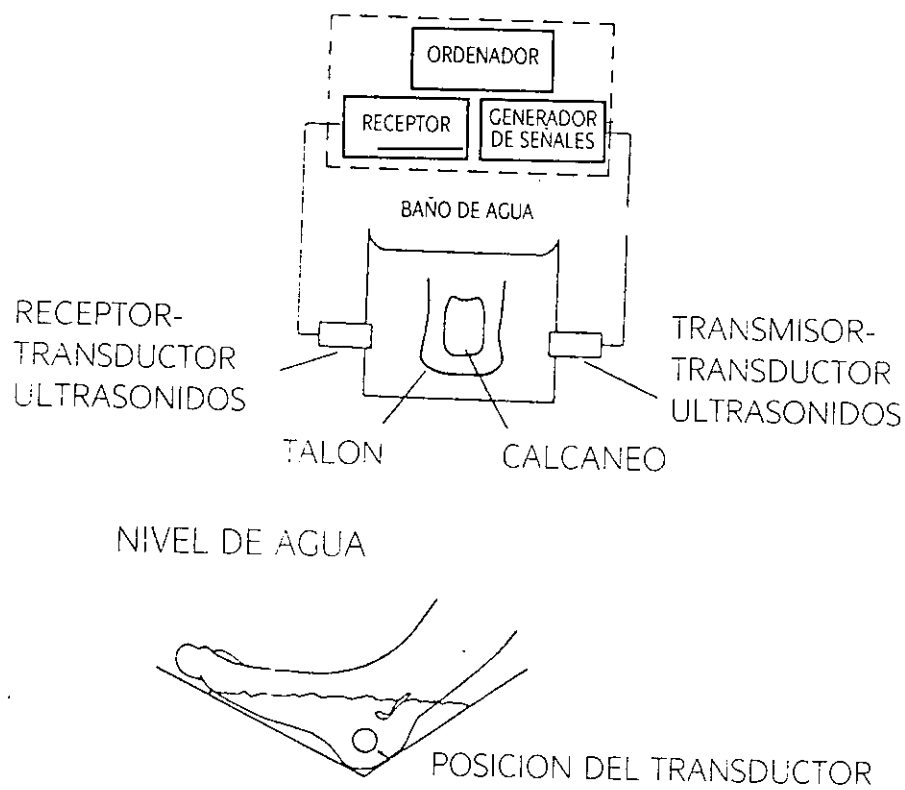


Figura 5. Diagrama de la utilización de la atenuación de ultrasonidos (BUA) en la medida de la DMO

computerizado con el programa informático para el cálculo de la densidad ósea (56), desplazando a la técnica de DPA.

Básicamente existen dos prototipos de aparatos de DXA:

- Sistema Hologic QDR 1000 (figura 6): el tubo de rayos X es pulsado a 2 KeV alternativamente para generar rayos X de dos energías, pulsos de rayos X a 70 KeV y 140 KeV, a una velocidad de 60 ciclos/seg (57-59). Un detector escintilador de Ioduro de Cesio situado enfrente recogerá el haz residual tras atravesar el cuerpo interpuesto. La naturaleza policromática de sus rayos evita la necesidad de correcciones por la distinta naturaleza de los tejidos atravesados (60,61) (figuras 7 y 8).
- Sistema Lunar DPX y XR-26: el tubo de rayos X utiliza un filtro selectivo (54) de orbital K de potencial constante, que obtiene energías de rayos X de 40 y 70 KeV logrando unos rayos relativamente monocromáticos, estables y de baja dispersión que expone, como en el caso anterior, cada pixel uniformemente para ambas energías sin apenas modificarse con el espesor y/o composición de los tejidos atravesados. Utiliza un detector escintilador lineal integral y un fotomultiplicador para el conteo fotónico (figura 9).

En ambos sistemas, la fuente de rayos X se sitúa debajo del paciente y el detector encima. Controlados por un ordenador, fuente y detector se mueven sincrónicamente a lo largo del paciente barriendo la zona a explorar en dos direcciones según una línea serpenteante (figura 10). Un barrido convencional cubre una zona aproximada de 30 cm a una velocidad de 21-60 mm/seg (sistemas Hologic y Lunar respectivamente).

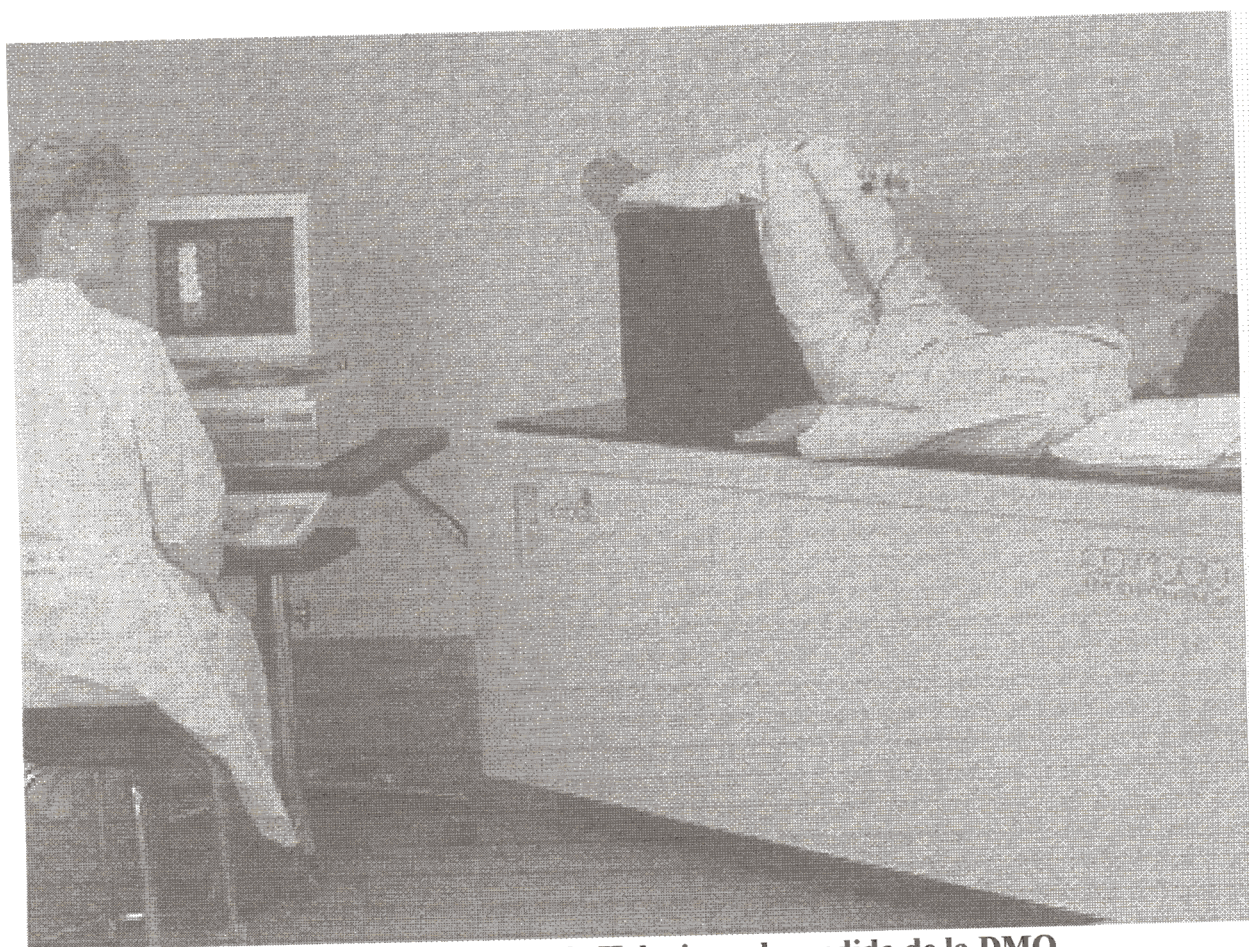


Figura 6. Sistema QDR-1000 de Hologic, en la medida de la DMO

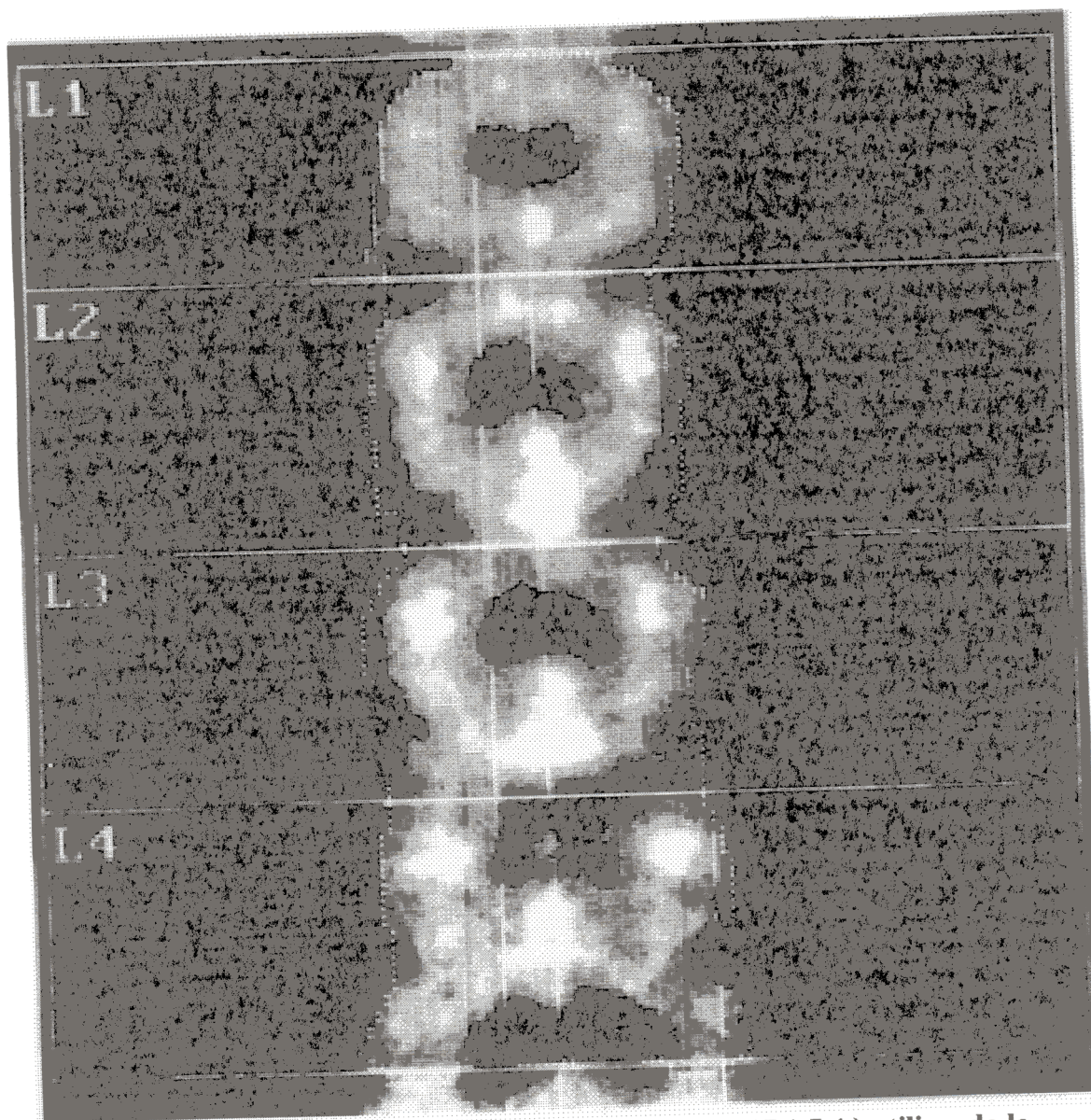


Figura 7. Densitometría de la columna lumbar (L1-L4) utilizando la técnica DXA de Hologic (QDR-1000).

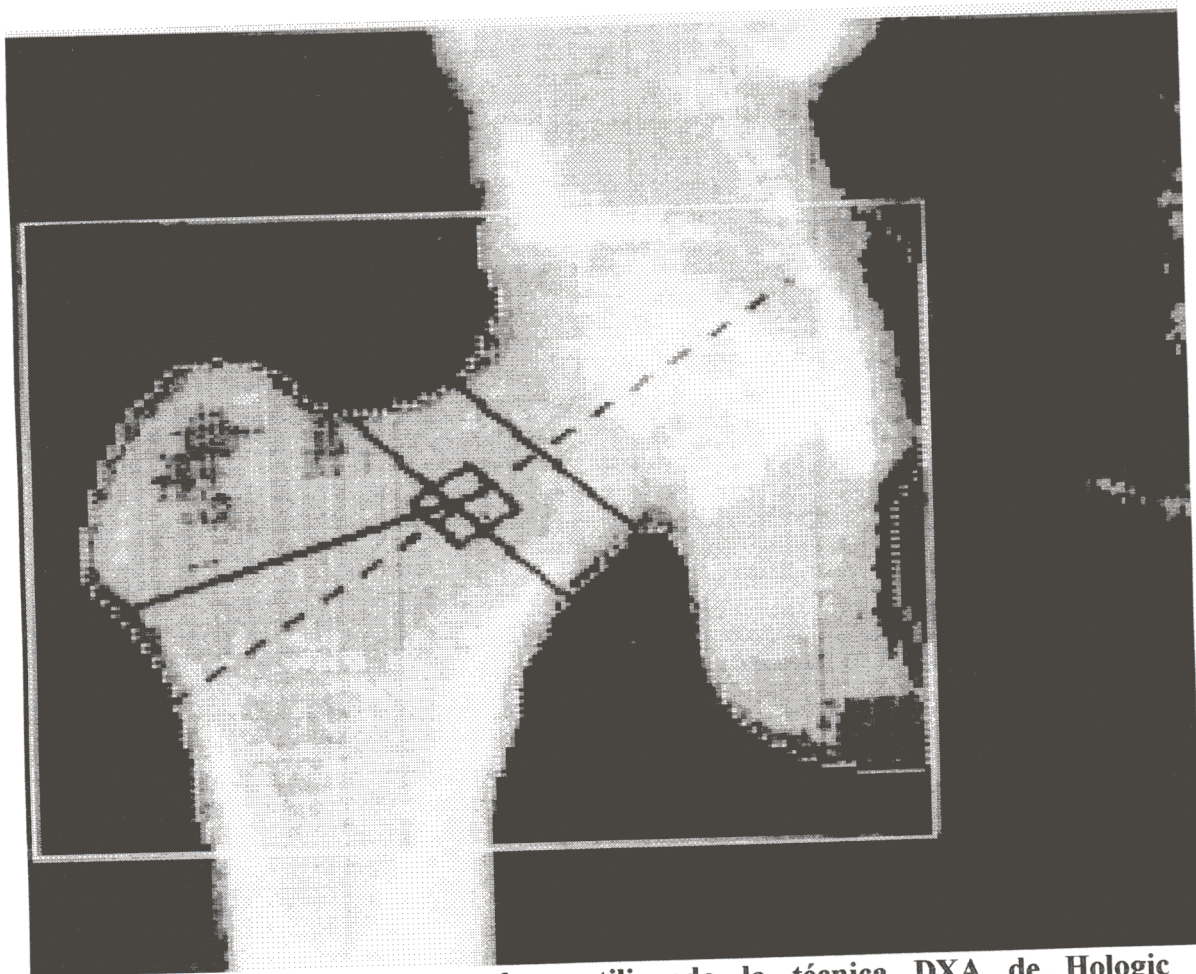


Figura 8. Densitometría de cadera, utilizando la técnica DXA de Hologic (QDR-1000).

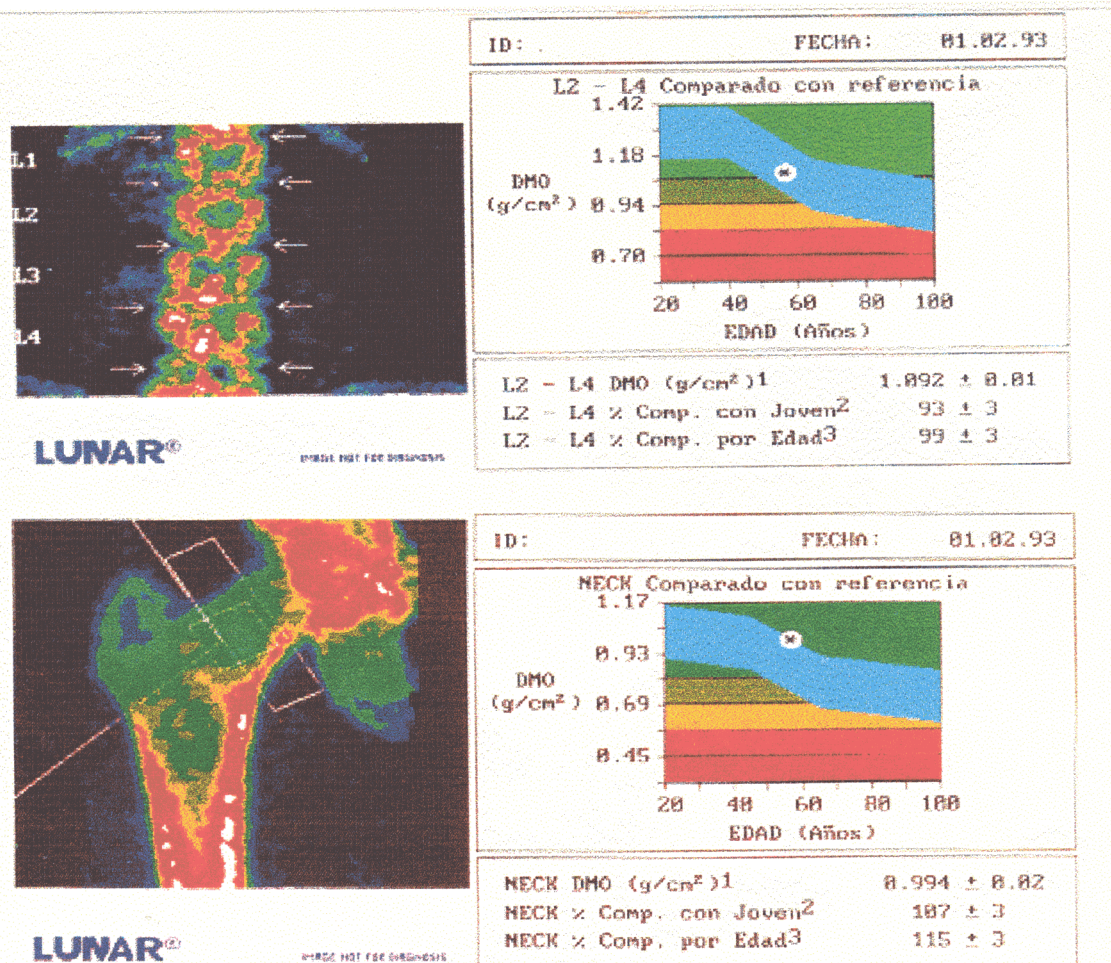


Figura 9. Densitometría de columna lumbar (L1-L4) mediante la técnica DXA de Lunar (DPX).

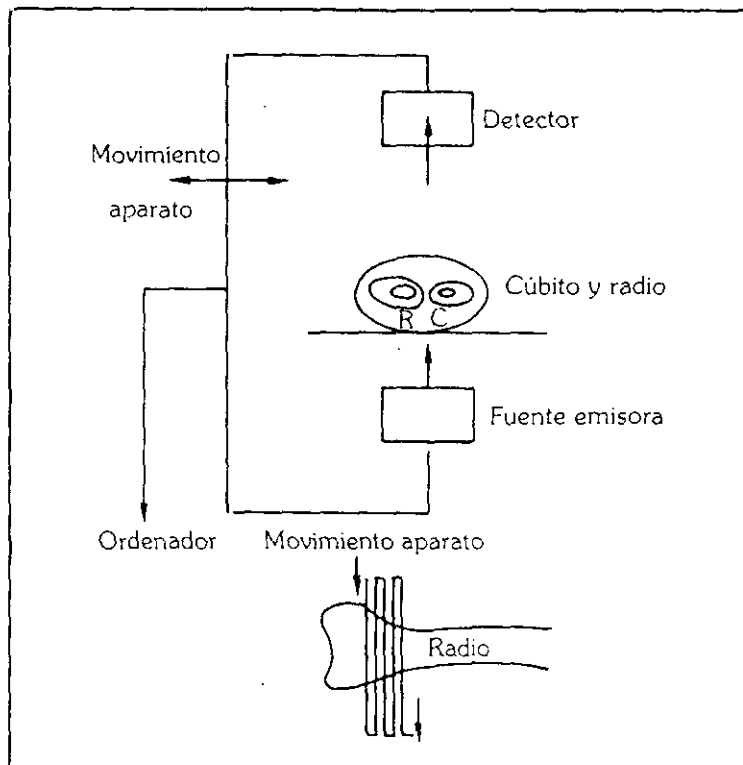


Figura 10. Esquema simplificado del funcionamiento de la absorciometría en la medida de la DMO del antebrazo

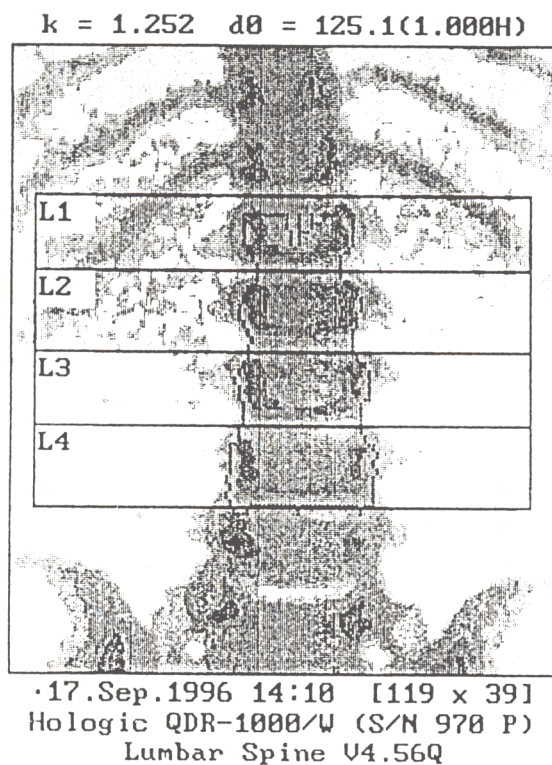
El software específico de cada sistema permite diversos cálculos y mediciones: columna vertebral (figuras 11 y 11 bis), fémur proximal, tibia, húmero proximal, radio(figuras 12 y 12 bis), cuerpo total, caracterización de tejidos blandos, barridos regionales, comparación de estándares, etc.

La reproductibilidad de estas técnicas es del 99 % con un coeficiente de variación $< 1\%$ (0,3-0,4 %) (62).

La técnica de DXA es la que más se utiliza en la actualidad, habiendo desbancado a las otras técnicas por:

- Su mejor reproductibilidad.
- Su menor tiempo de exploración.
- No requerir el cambio de la fuente isotópica.
- Permitir el estudio de la columna vertebral en posición lateral, evitando la superposición de las apófisis transversas vertebrales.
- Su sistema de calibrado interno, que calibra las medidas pixel a pixel.
- La versatilidad del sistema que le permite efectuar mediciones en todos los lugares de importancia clínica.
- Administrar una dosis baja de radiación, equivalente a una décima parte de la radiación recibida durante la realización de una placa de tórax convencional.
- Su instalación: puede ser instalado en una habitación con fuente eléctrica convencional de 115 voltios y no requiere protección radiológica.
- Su resolución de imagen: provee imágenes de alta resolución del segmento esquelético estudiado. Posee una resolución espacial de 1,5 mm con lo que asegura la definición del espacio intervertebral

Todo lo anteriormente expuesto señala la bondad del método en cualquier circunstancia que requiera densitometrías óseas tanto con fines diagnósticos como epidemiológicos o de seguimiento terapéutico.



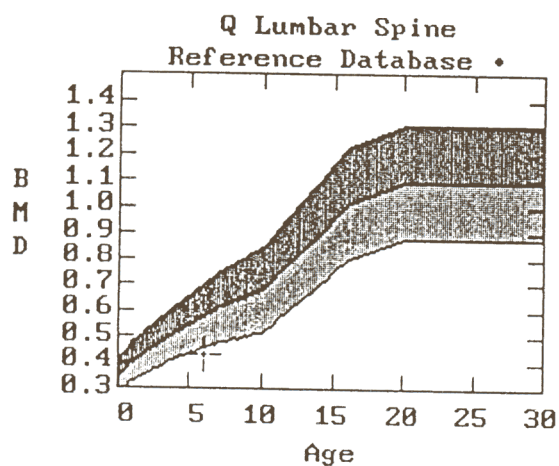
X0917960F Tue 17.Sep.1996 13:43
Name:
Comment: TALLA BAJA
I.D.: Sex: M
S.S.#: - Ethnic: C
ZIPCode: Height: 106.80 cm
Scan Code: S Weight: 18.60 kg
BirthDate: 14.Aug.90 Age: 6
Physician:
Image not for diagnostic use

TOTAL BMD CV FOR L1 - L4 1.0%

C.F. 1.019 1.099 1.000

Region	Area (cm ²)	BMC (grams)	BMD (gms/cm ²)
L1	3.30	1.27	0.385
L2	5.21	2.06	0.395
L3	5.39	2.48	0.460
L4	6.93	3.08	0.445
TOTAL	20.82	8.89	0.427

Figura 11. Cálculos y mediciones del QDR-1000 (Hologic) en la medida de la DMO de la columna lumbar (L1-L4)



BMD(L1-L4) = 0.427 g/cm²

Region	BMD	T(30.0)	Z
L1	0.385	-5.67 38%	
L2	0.395	-6.36 36%	
L3	0.460	-5.84 42%	
L4	0.445	-6.36 39%	
L1-L4	0.427	-6.04 39%	-2.34 74%

♦ Age and sex matched

T = peak bone mass

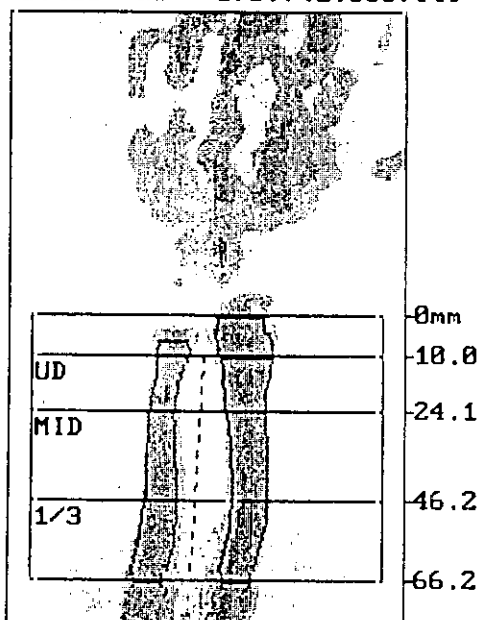
Z = age matched

TK 04 Nov 91

X0917960F Tue 17.Sep.1996 13:43
 Name:
 Comment: TALLA BAJA
 I.D.: Sex: M
 S.S.#: - - Ethnic: C
 ZIPCode: Height: 106.80 cm
 Scan Code: S Weight: 18.60 kg
 BirthDate: 14.Aug.90 Age: 6
 Physician:

Figura 11 bis . Cálculos y mediciones del QDR-1000 (Hologic) en la medida de la DMO de la columna lumbar (L1-L4)

k = 1.425 d0 = 170.7(1.000)[4]



17.Sep.1996 14:06 [172 x 34]
Hologic QDR-1000/W (S/N 970 P)
Left Forearm V5.47Q

X0917960E Tue 17.Sep.1996 13:32

Name:

Comment: TALLA BAJA

I.D.: Sex: M

S.S.#: - - Ethnic: C

ZIPCode: Height: 106.80 cm

Scan Code: S Weight: 18.60 kg

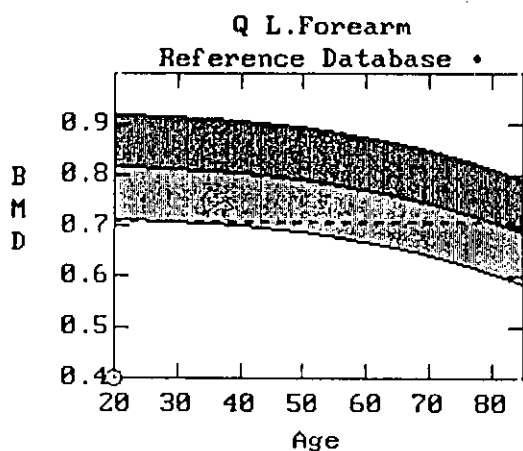
BirthDate: 14.Aug.90 Age: 6

Physician:

Forearm Length: 17.0 cm

C.F.	1.019	1.099	1.000
RADIUS	Area (cm ²)	BMC (grams)	BMD (gms/cm ²)
UD	1.76	0.42	0.237
MID	1.82	0.60	0.332
1/3	1.90	0.72	0.379
TOTAL	5.48	1.74	0.318

Figura 12. Cálculos y mediciones del QDR-1000 (Hologic) en la medida de la DMO del antebrazo



BMD(Radius[L] 1/3) = 0.379 g/cm²

Region	BMD	T	Z
1/3	0.379	-8.27 46% (28.0)	
MID	0.332	-6.95 47% (28.0)	
UD	0.237	-5.18 43% (28.0)	
TOTAL	0.318	-7.10 46% (28.0)	

♦ Age and sex matched

T = peak bone mass

Z = age matched

PS 25 Oct 91

X0917960E Tue 17.Sep.1996 13:32
Name:

Comment: TALLA BAJA

I.D.: Sex: M

S.S.#: - - Ethnic: C

ZIPCode: Height: 106.80 cm

Scan Code: S Weight: 18.60 kg

BirthDate: 14.Aug.90 Age: 6

Physician:

Figura 12 bis . Cálculos y mediciones del QDR-1000 (Hologic) en la medida de la DMO del antebrazo

1.4. MASA ÓSEA, CRECIMIENTO Y FACTOR DE CRECIMIENTO INSULIN-LIKE I (IGF I)

La IGF I o Somatomedina C es un polipéptido dependiente de la GH que estimula el crecimiento del cartílago, siendo esencial para el normal desarrollo fetal, estimulando el crecimiento somático postnatal (63-66). Estimula la proliferación y la supervivencia de muchos tipos de células, y en algunas de ellas promueve la diferenciación y una función especializada (67). La IGF I se sintetiza en la mayoría de los tejidos del organismo, pero fundamentalmente en el hígado (68,69) en unos sitios determinados con una característica ontogenicidad de expresión. La GH y el estado nutricional son los mayores reguladores de la IGF-I (70,71).

1.4.1. ESTRUCTURA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA IGF-I

La IGF-I es un péptido anabólico de 70 aminoácidos (68), que fue identificado por primera vez por Salmon y Daughaday, que encontraron que la administración de GH “ in vivo ” inducía una sustancia capaz de estimular la captación de sulfato por el cartílago (72). La IGF-I humana es el producto de un único y gran (95kb) complejo génico (70), que está ubicado en el brazo largo del cromosoma 12, y que está compuesto por 6 exones, de los que los 2 últimos son usados alternativamente para derivar diferentes precursores (IGF-IA e IGF-IB). La transcripción del gen de IGF-I da lugar a múltiples RNA mensajeros que oscilan entre 1 y 7,5 kb de tamaño.

1.4.2. FISIOLOGÍA DE LA IGF-I

La IGF-I circula en sangre a unas concentraciones detectables que a menudo reflejan alteraciones en la fisiología endocrina (por ejemplo baja en hipopituitarismo, y alta en acromegalia). Como la mayoría de las hormonas, una gran parte de la IGF-I plasmática se encuentra unida a proteínas transportadoras(IGFBP's), que prolongan su vida media y son un medio de distribución en muchos tejidos (73). El hígado es la principal fuente de producción de IGF-I para su distribución a través del organismo en sus múltiples sitios de acción.

1.4.3. REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN Y ACCIÓN DE LA IGF-I

La GH y el estado nutricional son los principales reguladores de la IGF-I. La GH estimula la producción de IGF-I en el hígado así como en otros tejidos (71). Como consecuencia de ello la IGF-I mRNA hepática y la IGF-I plasmática, se encontrarán descendidas en casos de deficiencia de GH severas, y estarán elevadas en situaciones de exceso de GH.

La deficiencia nutricional bien proteica o energética, se traduce en una disminución de la IGF-I mRNA hepática y la IGF-I plasmática (74,75). Asimismo la deficiencia nutricional induce un estado de resistencia relativa de GH que indudablemente contribuye a una reducción de la expresión de IGF-I.

La IGF-I además se encuentra regulada por otros factores como por ejemplo la FSH que la estimula en la granulosa ovárica y en las células testiculares de Sertoli, la PTH en el cartilago, la TSH en el tiroides y los estrógenos en el útero (73).

1.4.4. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA IGF-I

La acción de la IGF-I se encuentra mediada por la interacción con los receptores celulares de superficie (76). El receptor de IGF-I posee actividad tirosina kinasa y es el responsable de todos los posibles efectos de la IGF-I sobre el crecimiento. Es un heterotetrámero compuesto por dos subunidades alfa y beta unidas por puentes disulfuro.

La unión de la IGF-I a su receptor, produce una autofosforilización de la subunidad beta (76), que induce una serie de eventos que van a activar la señal citosólica de las moléculas, como las kinasas (enzimas que catalizan la fosforilación) y las fosfatasas (enzimas que catalizan la desfosforilación). Cambios en la fosforilización de una gran variedad de proteínas intracelulares conducen a la transcripción de los genes tempranos responsables. Estos genes generalmente codifican los factores de transcripción que después actúan estimulando la transcripción de los genes tardíos responsables. Los productos de esta tardía transcripción son los efectores del resultado final sobre el factor de estimulación de crecimiento así como de la progresión del ciclo celular y su diferenciación (76).

1.4.5. TIPOS DE ACCIÓN DE LA IGF-I

En células cultivadas, la IGF-I estimula una gran variedad de respuestas relacionadas con el crecimiento (67). Se ha demostrado que induce proliferación de fibroblastos, células musculares, queratinocitos, células neuronales así como precursores neuronales, precursores de oligodendrocitos y astroglia, condrocitos y osteoblastos promoviendo la formación de hueso , células hematopoyéticas y células epiteliales (tímicas, bronquiales, mamarias) (77-79).

En animales, la infusión aguda de IGF-I produce hipoglucemia, debida a la captación de glucosa por los tejidos (67). Tiene además efectos anabólicos como la estimulación de la síntesis proteica y el balance de nitrógeno. Una administración más prolongada se traduce en una ganancia de peso en roedores con deficiencia de GH. En animales adultos, la IGF-I estimula el crecimiento de órganos como el bazo, timo y riñón (73).

1.4.6. APLICACIONES CLÍNICAS DE LA IGF-I

Las aplicaciones clínicas de la IGF-I se están investigando actualmente, destacando entre las principales líneas de estudio, su utilización en los niños de talla baja (80, 81).

1.4.6.1. IGF-I y crecimiento: Puesto que la IGF-I es el mediador de los efectos de la GH, los pacientes afectados de talla baja afectados del síndrome de insensitividad a la GH o Síndrome de Laron (82), responderían a la terapia con IGF-I (83-86). La IGF-I ha sido utilizada también con éxito en el tratamiento de la talla baja secundaria a la resistencia adquirida a la GH, causada por la formación de anticuerpos, y en pacientes con talla baja idiopática por insensibilidad a la GH (87).

1.4.6.1. Otras aplicaciones: Se está investigando el uso de la IGF-I para mejorar el control de la diabetes mellitus en adultos (88,89), en pacientes ancianos (90), en la deficiencia de GH en adultos (91) y en las enfermedades catabólicas (traumatismo, quemados, postcirugía, etc) (92).

1.5. OSTEOPENIA EN NIÑOS

La osteopenia idiopática juvenil es un desorden que aparece en la edad media del niño, y que se encuentra asociado con fracturas metafisarias, que se resuelven espontáneamente durante la pubertad (93). La causa no se conoce, pero a veces se asocia con un retraso constitucional del crecimiento y pubertad (RCCP) y con niveles bajos de calcitriol plasmático, siendo tratado con éxito con vitamina D (94,95).

Se ha descrito también osteopenia en situaciones patológicas en niños afectados de disgenesia gonadal (96), hipogonadismos secundarios (Síndrome de Prader-Willi, panhipopituitarismo, deficiencia aislada de gonadotropinas), insuficiencia gonadal primaria (Síndrome de Klinefelter, radiación, castración) (97), administración de glucocorticoides (98), diabetes mellitus (99,100), osteogénesis imperfecta (101) y deficiencia de GH (1).

2. JUSTIFICACIÓN

En esta Tesis Doctoral se van a estudiar por un lado niños de talla normal, y por otro lado niños con RCCP, por lo que se ha creído conveniente dividir el trabajo en dos diseños:

DISEÑO 1: Estudiar la correlación existente entre la DMO, parámetros auxológicos e IGF-I en niños con talla normal

La medida de la DMO se realizaba siempre mediante la técnica de DPA que utiliza una fuente dual de energía isotópica; sin embargo recientemente la técnica ha cambiado, sustituyéndose la fuente dual de energía isotópica por una fuente dual de rayos X, pasando a denominarse absorciometría dual de rayos X o DXA. Como se ha apuntado anteriormente, ésta técnica proporciona una mejor resolución de imagen, menor tiempo de exposición a la radiación y mejor precisión (102-104), por lo que se está utilizando como técnica de elección en las medidas de la MO que deban realizarse en niños y adolescentes.

Importantes estudios han analizado la relación existente entre los parámetros de crecimiento y la DMO, medida mediante DXA, en columna lumbar de niños normales (14-19). Sin embargo se conoce poco acerca de la medida de la DMO mediante DXA en el esqueleto apendicular (antebrazo) de niños normales. El antebrazo que está formado fundamentalmente por hueso cortical, tiene un *turnover* óseo más lento que la columna, que está formada fundamentalmente por hueso trabecular. Además el radio es un hueso más accesible para medir la DMO en niños, su localización periférica minimiza la exposición a la irradiación de todo el cuerpo, pudiendo medirse el hueso cortical y trabecular separadamente.

La IGF-I es un estimulador esencial y potente del crecimiento fetal y postnatal, promoviendo la formación ósea a través del estímulo de condrocitos y osteoblastos (79). Es mediador de muchas de las acciones biológicas de la GH (105,106), y ha sido usado como variable bioquímica en la evaluación del crecimiento normal y de los

desórdenes del crecimiento (107-109). Se sabe que los varones con osteoporosis idiopática, presentan niveles bajos de IGF-I plasmática (110). Por otra parte, existe una correlación positiva entre la MO y las variables auxológicas en niños (14) , sin embargo se sabe poco acerca de la relación entre la DMO y los niveles de IGF-I plasmática en niños.

DISEÑO 2: Evaluar el estado mineral óseo en niños prepuberales con RCCP

Se ha publicado la existencia de osteopenia en hombres adultos con una historia de RCCP (111). Este hallazgo sugiere que el tiempo de maduración sexual es un determinante importante en la DMO de las personas adultas. Sin embargo, es posible que el RCCP lleve una predisposición inherente a la osteopenia.

DISEÑO 1

***Estudio de la correlación existente
entre DMO, parámetros auxológicos
e IGF-I en niños con crecimiento
normal***

3.OBJETIVOS

Los objetivos principales de este diseño son:

- 1) Establecer la correlación entre la DMO de columna lumbar y la radial, medida mediante la técnica de DXA. Comparar las correlaciones entre la DMO radial y los parámetros auxológicos con las de la DMO lumbar y los mismos parámetros. Esto permitiría valorar la idoneidad del radio, para la evaluación de la masa ósea en niños en la práctica clínica.**
- 2) Relacionar la DMO con las concentraciones séricas de IGF-I y con variables auxológicas, en niños con crecimiento normal, para evaluar si los niveles de IGF-I circulantes influyen no sólo en el crecimiento lineal, sino también en la DMO.**

4. PACIENTES

Se estudiaron 121 niños y adolescentes sanos (52 niñas y 69 niños) con edades comprendidas entre 3 y 18 años (tabla 3), reclutados en la Consulta de Crecimiento del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. La mayoría de estos niños consultaban por presumibles tallas bajas ó endocrinopatías, mientras que otros eran sus familiares. En todos los sujetos de estudio se observaron tallas y velocidades de crecimiento normales. Ninguno recibía medicación con efectos conocidos sobre el metabolismo óseo, y no presentaban síntomas de ninguna enfermedad conocida que afectase al crecimiento o a la DMO. Además de la historia médica y del examen físico, se recogió información acerca de la actividad física realizada y de la ingesta de calcio, de todos los sujetos de estudio, mediante cuestionarios estandarizados. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres, según prescribe el Comité Local de Ética.

Tabla 3. Peso y talla (Media \pm DE) de 69 varones y 52 hembras entre 3 y 18 años por cada trienio.

Grupo de edad (años)	Número de sujetos	edad media (años)	talla media (cm)	peso medio (Kg)
Varones				
3-5	4	5,1 \pm 0,76	99,7 \pm 6,9	15,4 \pm 1,9
6-8	7	7,6 \pm 1,20	116,4 \pm 4,3	21,9 \pm 2,2
9-11	21	10,6 \pm 0,60	131,8 \pm 7,8	31,3 \pm 8,7
12-14	30	13,3 \pm 0,88	147,8 \pm 8,4	42,0 \pm 9,9
15-18	7	15,8 \pm 1,10	158,3 \pm 4,7	48,2 \pm 5,7
Hembras				
3-5	8	4,3 \pm 0,65	95,7 \pm 8,0	15,3 \pm 4,0
6-8	7	7,7 \pm 1,0	128,2 \pm 7,3	22,5 \pm 3,6
9-11	16	10,6 \pm 0,78	129,2 \pm 6,0	27,8 \pm 3,9
12-14	16	13,5 \pm 0,56	147,5 \pm 5,2	43,1 \pm 9,5
15-18	5	15,9 \pm 1,1	150,9 \pm 8,2	44,1 \pm 7,8

5. MÉTODOS

5.1. SOMATOMETRÍA Y AUXOLOGÍA

Se obtuvo una historia clínica de todos los sujetos de estudio, y se les realizó un examen físico completo.

5.1.1. SOMATOMETRÍA

Las mediciones de peso y talla se realizaron por las mismas personas y con los mismos aparatos en todos los casos. La talla fue medida de pié mediante un estadiómetro (Holtain Limited, Crymych, Dyfd, UK) con fracciones de 0,1 cm. El peso fué determinado con ropa interior solamente, mediante una balanza con escalas de 0,1 Kg (Seca Model 220, Germany). Los valores obtenidos se trasladaron a las gráficas de peso y talla de Hernández et al (112) para la obtención de percentiles, siendo incluidos en el estudio aquellos niños que tenían un percentil > 3 y < 97 .

5.1.2. ESTUDIO NUTRICIONAL

5.1.2.1. Índice de masa corporal (IMC): Se obtuvo en cada niño, dividiendo su peso corporal en Kilogramos, por su talla en metros al cuadrado (Kg/m^2).

5.1.3. ACTIVIDAD FÍSICA

La actividad física se determinó, mediante cuestionario, sobre el número de horas de ejercicio físico recreacional por semana. El rango del número de horas de ejercicio físico semanal fue de 3 a 7 horas.

5.1.4. INGESTA DE CALCIO

La ingesta de calcio en la dieta de cada niño, se calculó mediante un cuestionario estandarizado para niños, sobre la ingesta media de productos de lácteos y de otras comidas ricas en calcio (113) . El rango de la ingesta de calcio fue de 850-1400 mg calcio/día .

5.1.5. VELOCIDAD DE CRECIMIENTO

Se calculó en cm/año, tras un seguimiento mínimo de 6 meses. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes cuya velocidad de crecimiento se encontraba por encima del percentil 25, según las tablas de Tanner (114) .

5.1.6. DETERMINACIÓN DEL ESTADÍO PUBERAL

Los estadios puberales de Tanner (114) fueron determinados con arreglo al desarrollo mamario en las niñas y al desarrollo genital en los niños. Los sujetos de estudio se dividieron en cuatro grupos:

- Prepuberal: estadio puberal Tanner 1 (N = 83)
- Comienzo de la pubertad: estadio puberal Tanner 2 (N = 16)
- Pubertad avanzada: estadio puberal Tanner 3 (N = 10)
- Últimos estadios de la pubertad: estadios puberales Tanner 4 y 5 (N = 12)

5.1.7 . DETERMINACIÓN DE LA EDAD ÓSEA (EO)

La EO se calculó mediante la realización de una radiografía estándar de la mano y muñeca izquierda, que fue evaluada por 2 observadores utilizando las tablas de Greulich y Pyle (115), determinándose el valor medio de las dos observaciones.

5.2. DETERMINACIONES ANALÍTICAS

Se recogieron muestras de sangre en ayunas (entre las 8:00 y las 10:00 horas) a todos los niños de estudio, para realizar analítica general y despistaje de endocrinopatías. Se congelaron alícuotas de los sueros a -20°C para la determinación posterior de los niveles de IGF-I. La IGF-I sérica se determinó por radioinmunoensayo (Nichols Institute, San Juan Capistrano, CA). Los ensayos fueron realizados después de la extracción con etanol-ácido. El límite de detección y las variaciones intra e interensayo fueron respectivamente 1,7 nmol/l, 5 % y 8,4 %.

El calcio y fósforo sérico, y los niveles de proteínas totales se midieron utilizando un método colorimétrico, usándose otro enzimático para medir la fosfatasa alcalina total.

5.3. MEDIDAS DE MASA ÓSEA

El CMO y la DMO se midieron mediante DXA, utilizando un densitómetro Hologic QDR 1000/W (Hologic, Inc, Waltham, MA; software 6.10). En esta unidad de DXA, los rayos X colimados, son pulsados a 70 y 140 keV a una velocidad de 60 ciclos/seg. a través de un disco de calibración, después a través de la región de estudio, y finalmente

medidos a través de un detector que se encuentra encima del sujeto. La DMO se calculó en base a la atenuación sufrida por los haces de rayos X al atravesar el segmento de estudio, en comparación con patrones de referencia estándar de contenido mineral conocido. La dosis de irradiación al niño es de 1,5 mRem, que es menor que 1/10 de la exposición de una radiografía de tórax estándar (18,19). El control de calidad fue realizado a diario durante el tiempo que duró el estudio a través de un fantoma para la medida de la DMO. El coeficiente de variación fue del 0,32 % para las imágenes del fantoma, y 1,3 % “ in vivo ”.

La columna lumbar anterior y posterior se barrió con los sujetos en posición supina, consiguiendo una lordosis fisiológica lumbar mediante la elevación de las rodillas. Los resultados de la densidad de la columna lumbar fueron expresados como los valores medios de L1-L4.

Para el barrido de la muñeca no dominante, el paciente se sentaba en una silla al lado del densitómetro. Las medidas del radio distal se dividieron mediante el software de la computadora en tres sitios: región un tercio distal (TDR), región medio distal (MDR) y región ultradistal (UDR). La región TDR se define como la diáfisis radial a 1/3 de la longitud del radio medida desde la apófisis estiloides, rica en hueso cortical. La región UDR se define como la metáfisis radial a 1/10 de la longitud del radio medida desde la apófisis estiloides, rica en hueso trabecular. La región MDR se sitúa entre la TDR y la UDR, conteniendo hueso cortical y trabecular. Los resultados de la densidad del radio distal fueron expresados como los valores medios de las tres regiones.

Todas las imágenes fueron procesadas por la misma persona. El tiempo de barrido global de cada región de interés fue similar para la columna lumbar y el radio distal, y

osciló entre 5 y 10 minutos, dependiendo de la edad del niño.

Los resultados fueron expresados como DMO en gramos/cm².

5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una estadística descriptiva y el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución normal de las variables. Se utilizó el análisis de la varianza(ANOVA) para comparar la DMO a diferentes edades. Se compararon los coeficientes de correlación entre la DMO de la columna lumbar (L1-L4) y la DMO del radio. Se llevaron a cabo correlaciones simples, análisis de regresión múltiple(método “stepwise ” $PIN < 0,05$; tolerancia $< 0,01$) y correlación parcial manteniendo la edad constante, para analizar las relaciones entre la DMO y las otras variables. Para el análisis de los datos, se utilizó el programa SAS versión 6.12 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). Se consideró estadísticamente significativo un nivel de $p < 0,05$. Los valores se expresaron como media \pm EEM.

6. RESULTADOS

6.1. DMO LUMBAR POR GRUPOS DE EDAD

La DMO lumbar aumenta significativamente con la edad en los niños de ambos sexos (ANOVA, $p < 0,001$). Al comparar los niños del mismo grupo de edad, no existen diferencias significativas en la DMO lumbar entre niños y niñas, excepto en el grupo de edad de 12-13 años, en el que las niñas presentan una DMO lumbar (L1-L4) más alta que los niños ($0,778 \pm 0,031$ vs $0,679 \pm 0,016$ g/cm²; $p < 0,01$) (Figura 13).

6.2. DMO RADIAL POR GRUPOS DE EDAD

La DMO del radio aumenta lenta pero significativamente con la edad en los niños de ambos sexos ($p < 0,001$). Al comparar los niños del mismo grupo de edad, vemos que no existen diferencias significativas en la DMO del radio entre niños y niñas, excepto en el grupo de edad de 10-11 años, en el que los niños presentan una DMO radial más alta que las niñas ($0,408 \pm 0,007$ vs $0,379 \pm 0,007$ g/cm² ; $p < 0,01$) (figura 14).

6.3. DMO Y ESTADÍOS PUBERALES

En 88 niños de edades comprendidas entre 10 y 18 años la DMO se incrementa significativamente según avanza el estadio puberal ($p < 0,001$). La DMO lumbar se incrementó desde $0,664 \pm 0,01$ g/cm² en el estadio puberal 1, hasta $0,927 \pm 0,003$ g/cm²

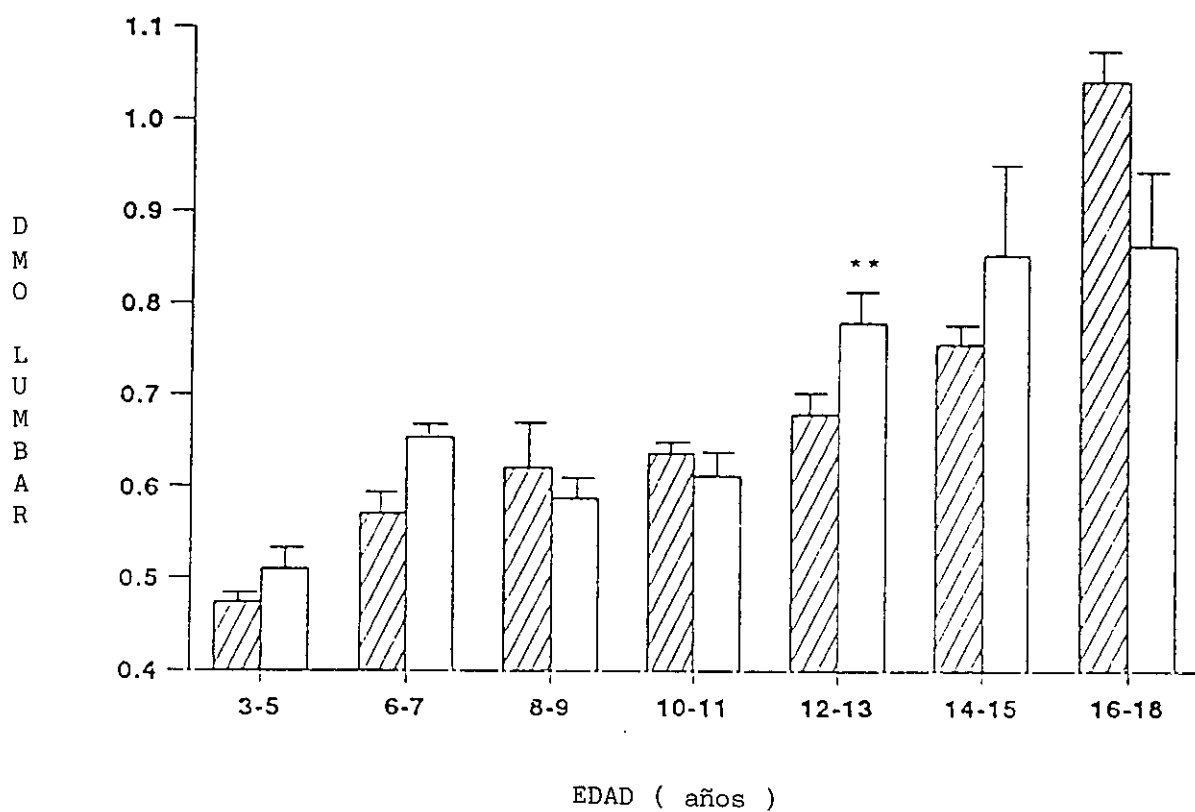


Figura 13. DMO lumbar (g/cm^2) (Media \pm DEM) en 69 varones (columnas rayadas) y 52 hembras (columnas en blanco) entre 3 y 18 años. Solamente existe una diferencia significativa entre ambos sexos a la edad de 12-13 años (** $p < 0,01$).

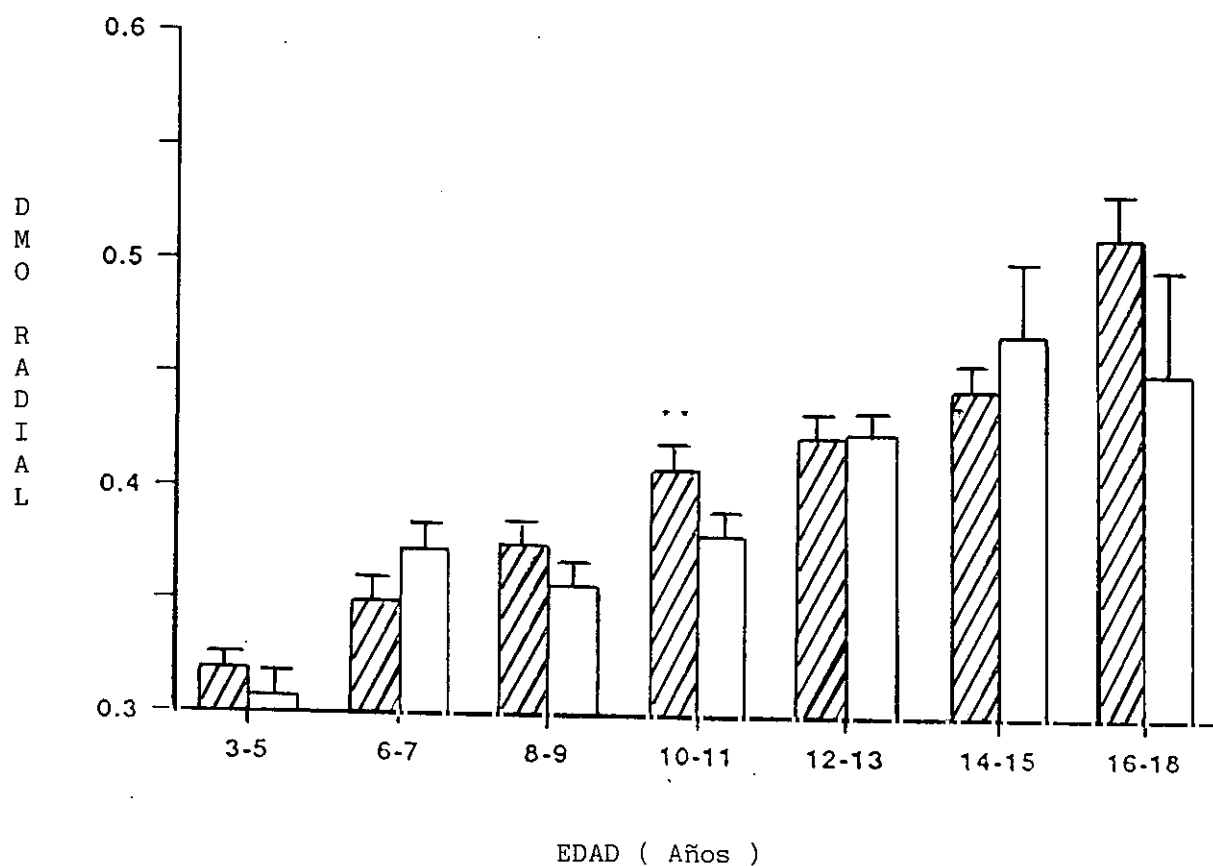


Figura 14. DMO del radio distal (Media \pm DEM) en 69 varones (columnas rayadas) y 52 hembras (columnas en blanco), entre 3 y 18 años de edad. Solamente existe una diferencia significativa entre ambos sexos a la edad de 10-11 años (** $p < 0,01$).

en los estadios 4 y 5. La DMO radial aumentó desde $0,408 \pm 0,004 \text{ g/cm}^2$ en el estadio puberal 1, hasta $0,490 \pm 0,001 \text{ g/cm}^2$ en los estadios 4 y 5. El incremento desde el estadio prepuberal hasta los últimos estadios fue del 40 % para la DMO lumbar y del 20 % para la DMO radial.

6.4. CORRELACIÓN ENTRE DMO LUMBAR Y RADIAL

Existe una buena correlación entre la DMO lumbar y radial ($r = 0,82$; $p < 0,001$) (figura 15).

6.5. DMO LUMBAR Y PARÁMETROS AUXOLÓGICOS

Al relacionar la DMO lumbar y los parámetros auxológicos, se obtuvo un coeficiente de correlación alto, y similar para todos los parámetros estudiados, excepto para el IMC que presentó un coeficiente de correlación más bajo. La regresión lineal entre la DMO lumbar y los parámetros auxológicos, se muestra en las figuras 16-21.

No se observaron diferencias significativas al comparar los coeficientes de correlación obtenidos entre la DMO lumbar(L1-L4) y los parámetros de crecimiento, con los obtenidos entre la DMO de cada vértebra individual y los mismos parámetros (tabla 4)

6.6. DMO RADIAL Y PARÁMETROS AUXOLÓGICOS

La regresión lineal entre la DMO radial y los parámetros auxológicos, se muestra en las figuras 22-27. Se obtuvo un coeficiente de correlación similar para todos los parámetros estudiados, excepto para el IMC que presentó un coeficiente de correlación peor que los

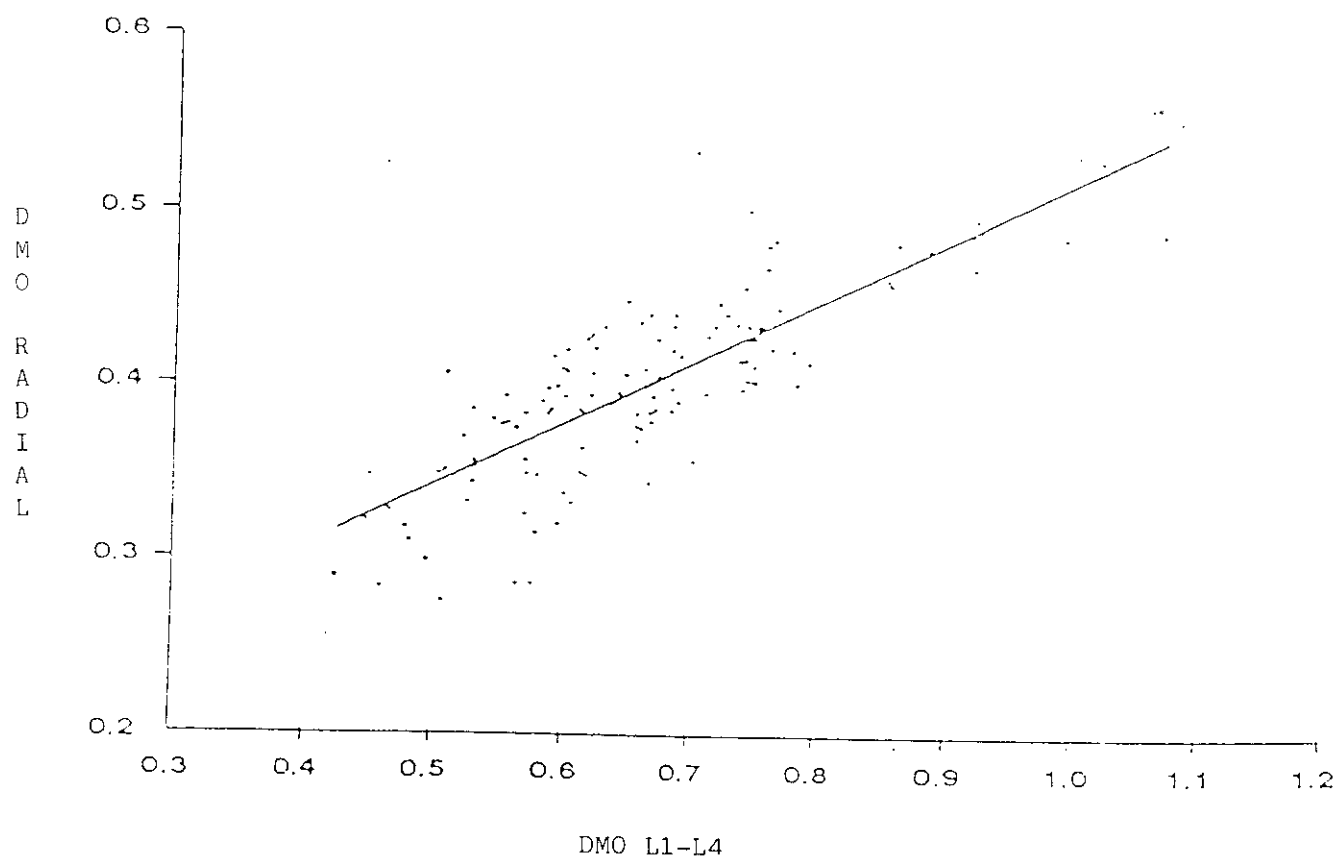
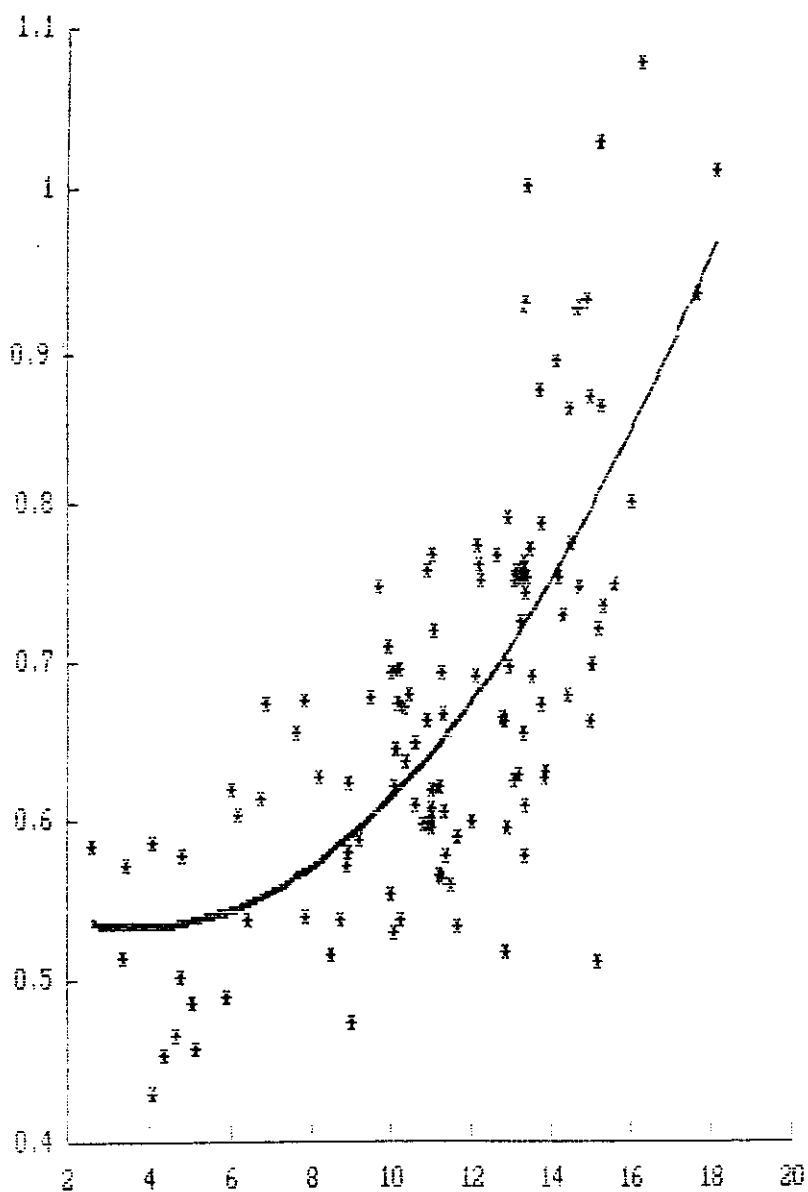


Figura 15. Regresión lineal entre la DMO lumbar (L1-L4) y la DMO radial medidas en g/cm^2 , en 121 niños (69 varones y 52 hembras) entre 3 y 18 años de edad ($y=0,168 \pm 3,47x$; $r=0,82$; $p<0,001$).

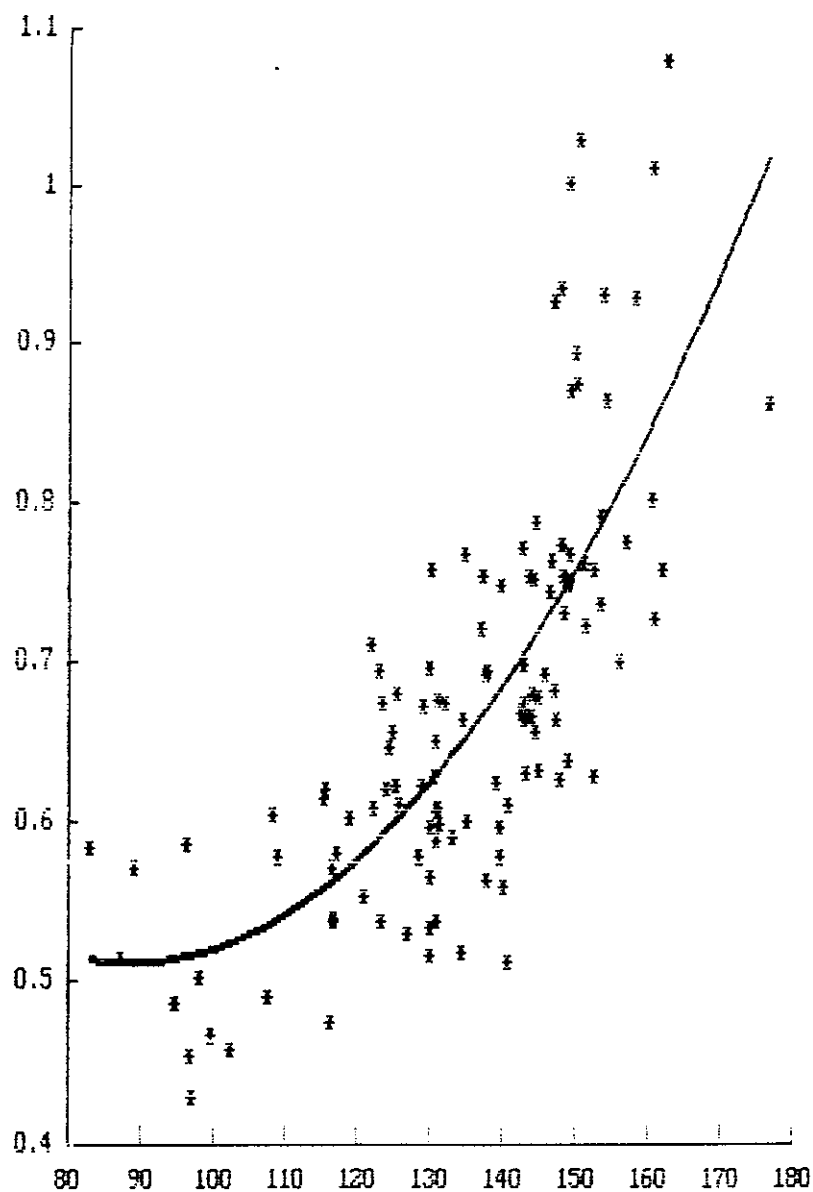
DMO
L1-L4



EDAD

Figura 16. Regresión lineal entre la DMO lumbar (g/cm^2) y la edad cronológica (años) en 121 niños (69 varones y 52 hembras) entre 3 y 18 años de edad ($r=0,70$; $p=0,001$).

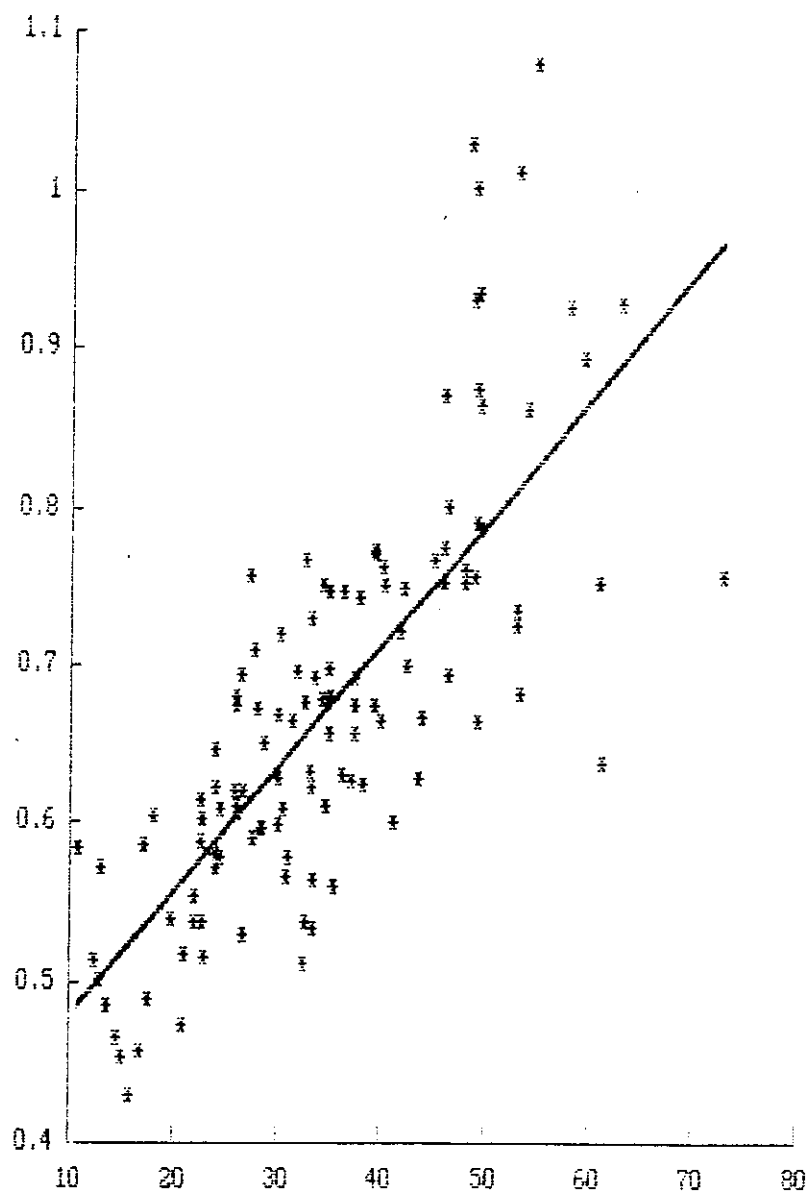
DMO
L1-L4



TALLA

Figura 17. Regresión lineal entre la DMO lumbar (g/cm^2) y la talla (cm) en 121 niños (69 varones y 52 hembras) entre 3 y 18 años de edad ($r=0,73$; $p=0,001$).

DMO
L1-L4



PESO

Figura 18. Regresión lineal entre la DMO lumbar (g/cm^2) y el peso (Kg) en 121 niños (69 varones y 52 hembras) entre 3 y 18 años de edad ($r=0,77$; $p=0,001$).

DMO
L1-L4

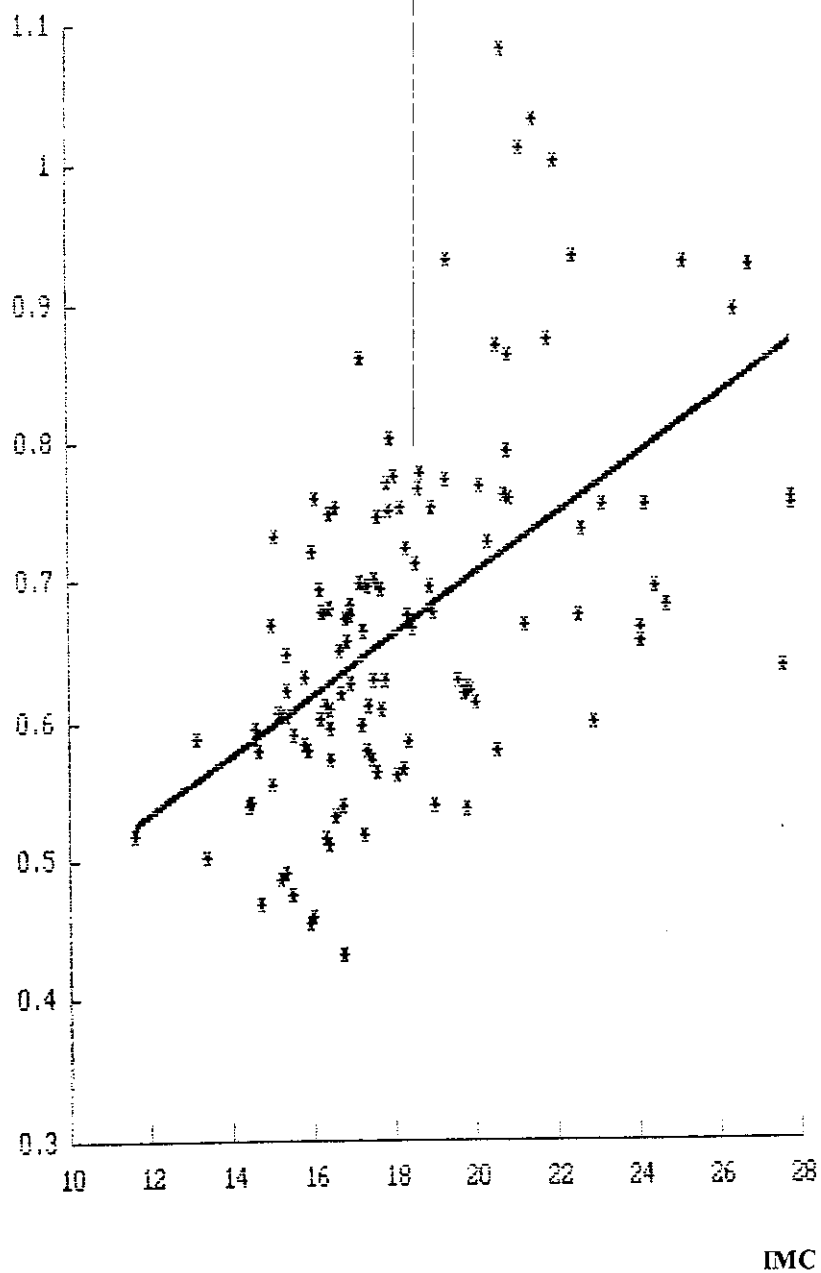
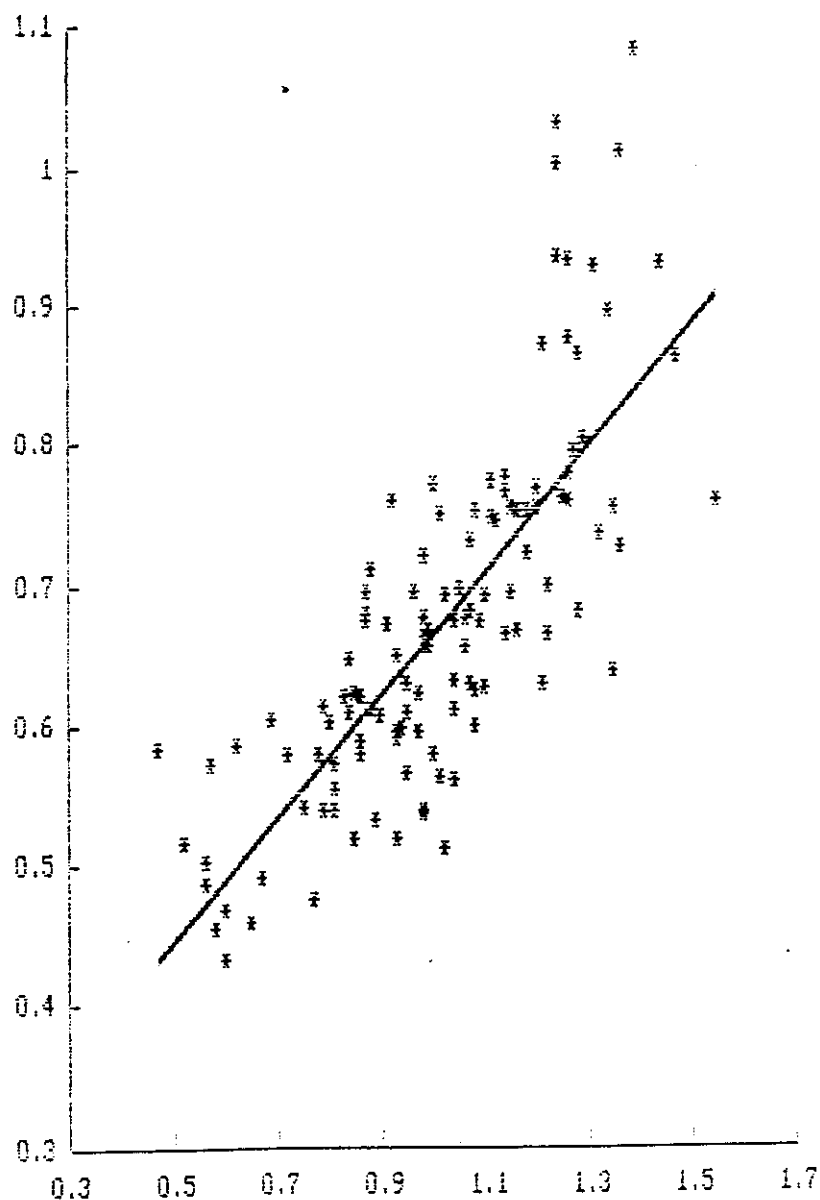


Figura 19. Regresión lineal entre la DMO lumbar (g/cm^2) y el IMC (Kg/m^2) en 121 niños (69 varones y 52 hembras) entre 3 y 18 años de edad ($r=0,54$; $p=0,001$).

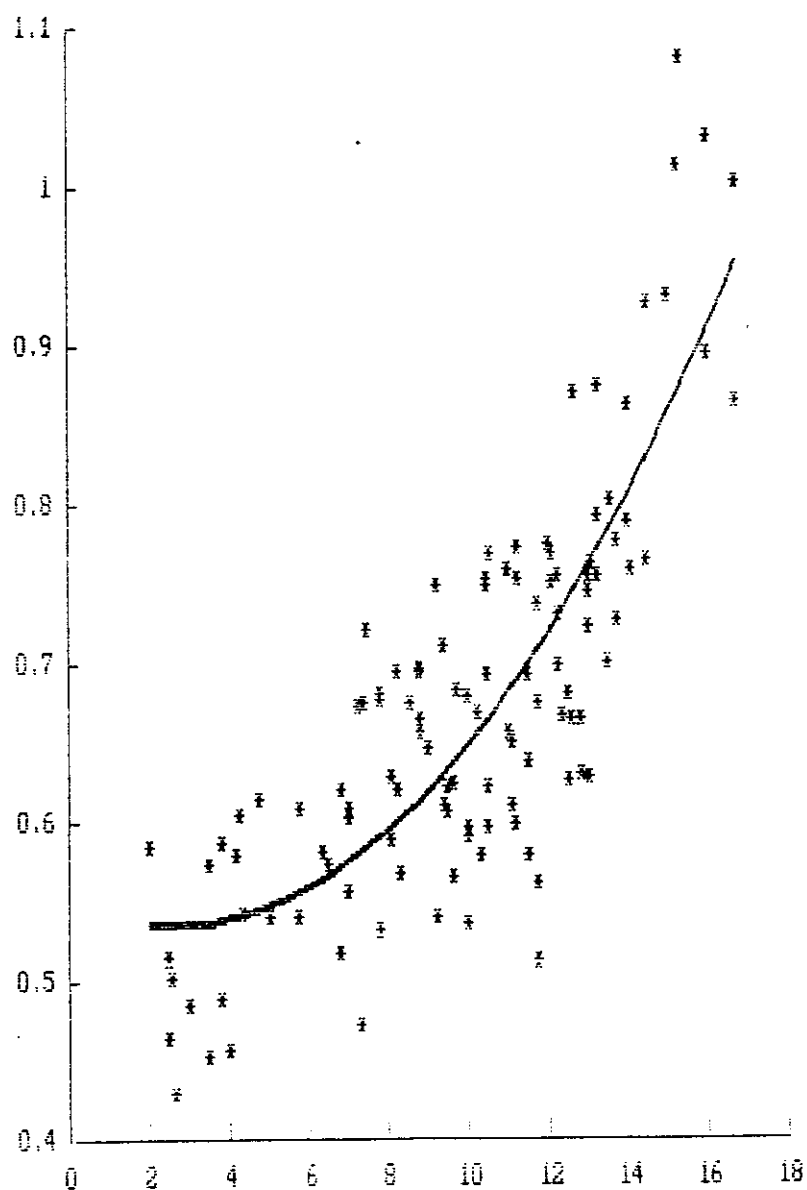
DMO
L1-L4



SC

Figura 20. Regresión lineal entre la DMO lumbar (g/cm^2) y la superficie corporal (m^2) en 121 niños (69 varones y 52 hembras) entre 3 y 18 años de edad ($r=0,78$; $p=0,001$).

DMO
L1-L4



EDAD OSEA

Figura 21. Regresión lineal entre la DMO lumbar (g/cm^2) y la edad ósea (años) en 121 niños (69 varones y 52 hembras) entre 3 y 18 años de edad ($r=0,77$; $p=0,001$).

Tabla 4. Correlación entre la DMO lumbar medida en diversos sitios y los parámetros de crecimiento, en 121 niños.

Coeficiente de correlación (r)						
	Edad	Talla	Peso	IMC	Superficie corporal	EO
DMO L1-L4	0,697	0,729	0,774	0,544*	0,782	0,769
DMO L1	0,648 +	0,672+	0,742	0,536*	0,739	0,691
DMO L2	0,676+	0,709	0,757	0,531*	0,762	0,755
DMO L3	0,688	0,709	0,747	0,522*	0,757	0,746
DMO L4	0,701	0,745	0,773	0,538*	0,789	0,788

p<0,001 para todos los coeficientes de correlación

* p<0,05 vs los otros coeficientes, excepto para +

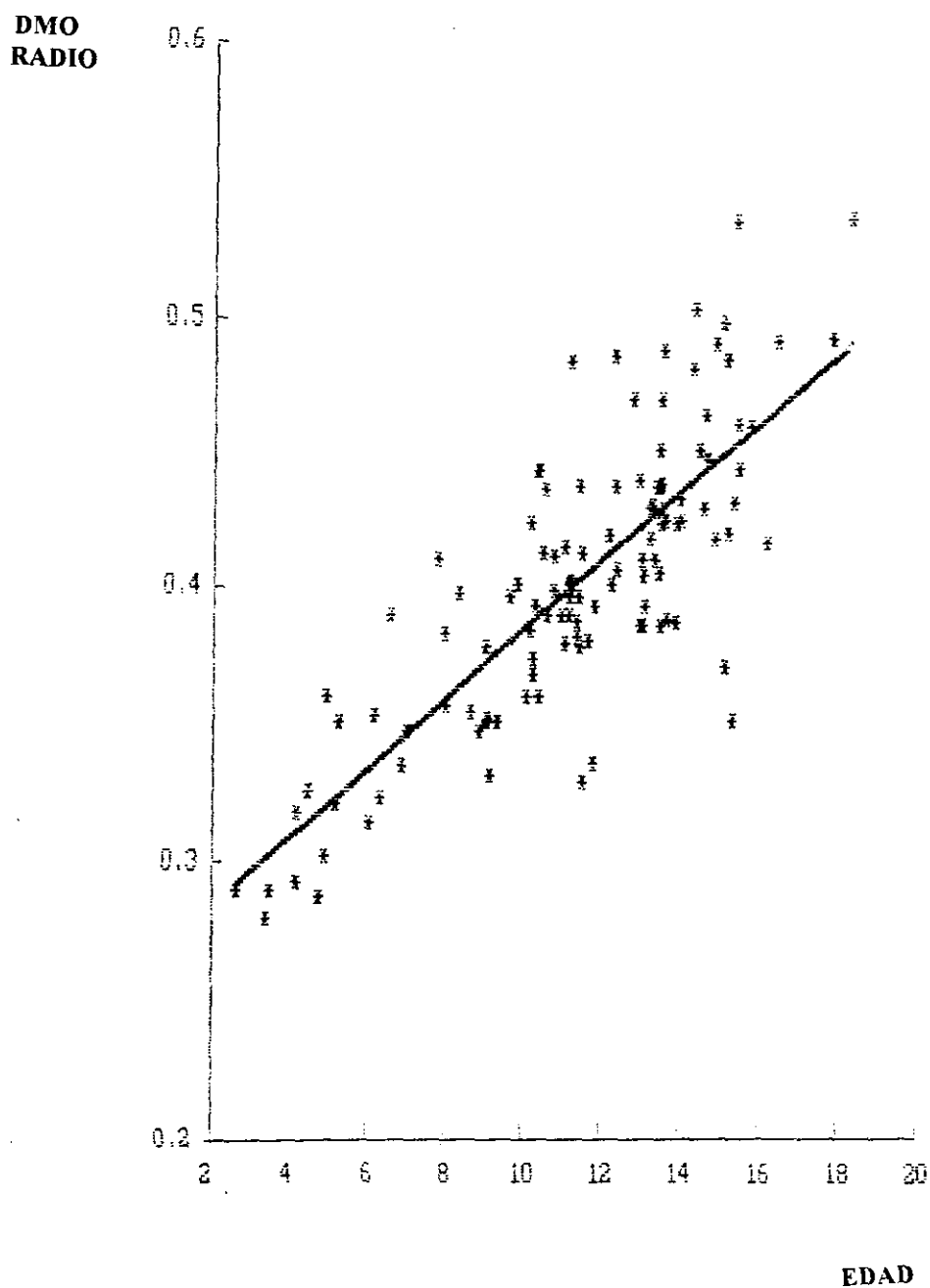


Figura 22. Regresión lineal entre la DMO radial (g/cm^2) y la edad cronológica (años) en 121 niños (69 varones y 52 hembras) entre 3 y 18 años de edad ($r=0,80$; $p=0,001$).

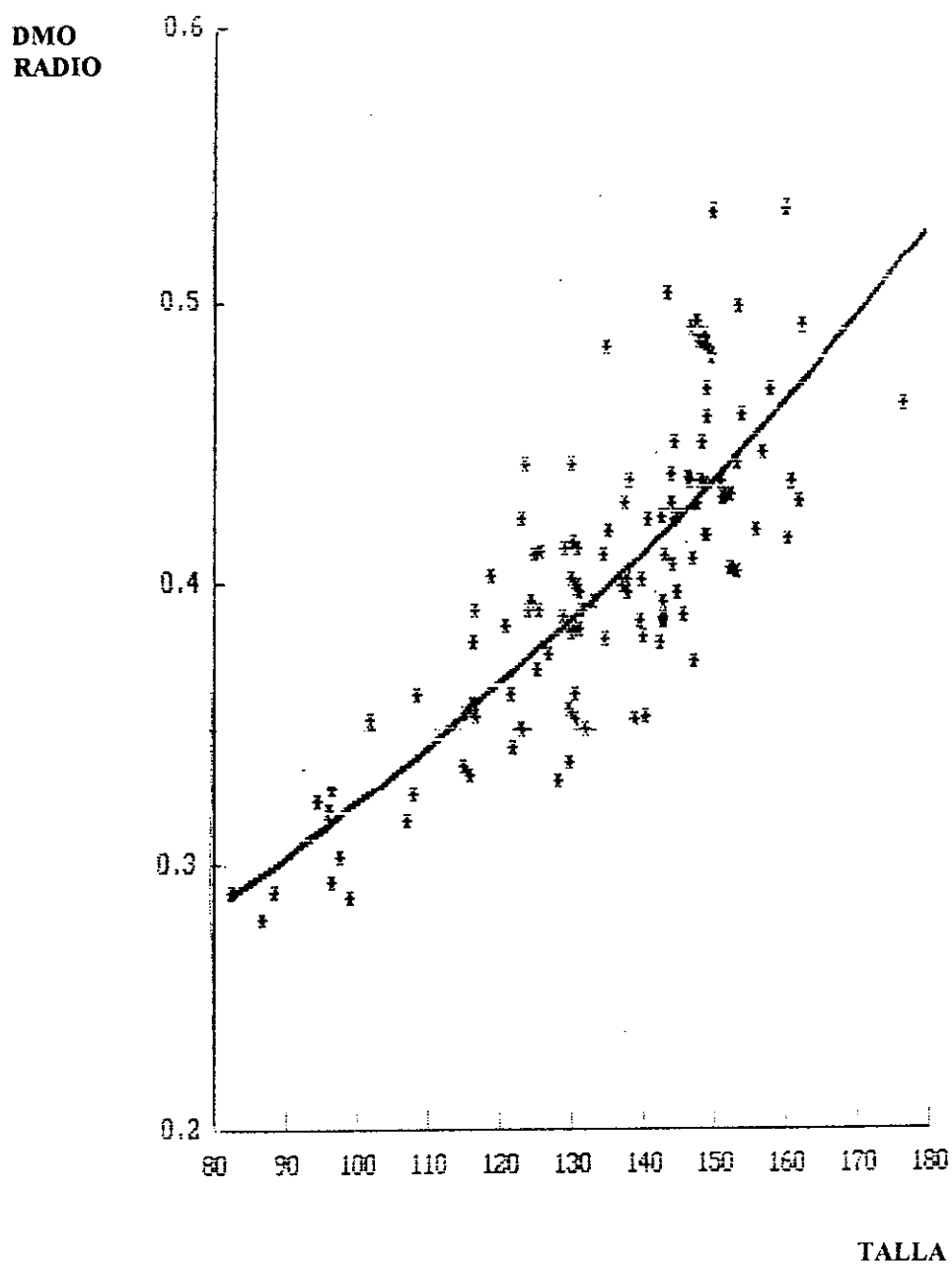


Figura 23. Regresión lineal entre la DMO radial (g/cm^2) y la talla (cm) en 121 niños (69 varones y 52 hembras) entre 3 y 18 años de edad ($r=0,79$; $p=0,001$).

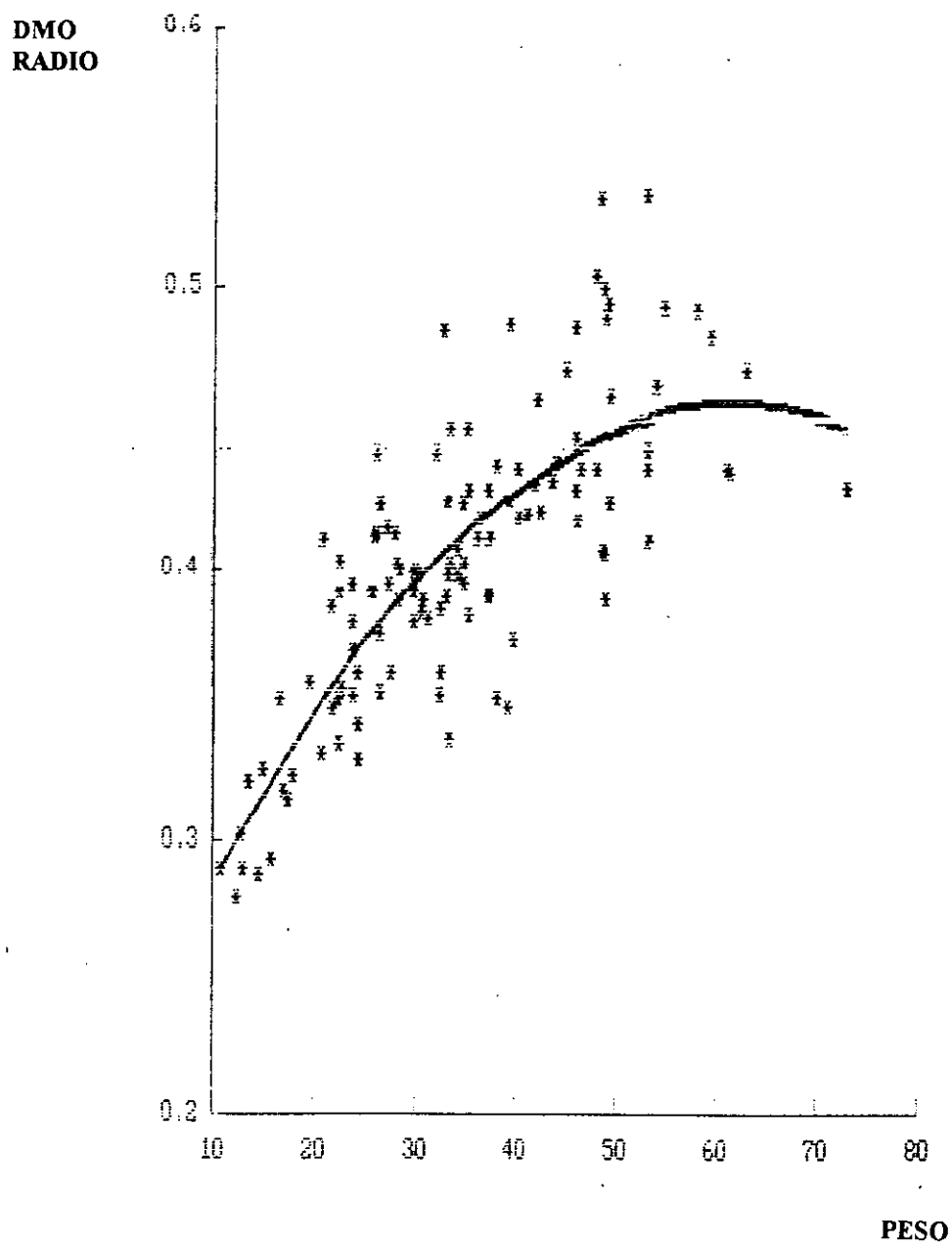


Figura 24. Regresión lineal entre la DMO radial (g/cm^2) y el peso (Kg) en 121 niños (69 varones y 52 hembras) entre 3 y 18 años de edad ($r=0,76$; $p=0,001$).

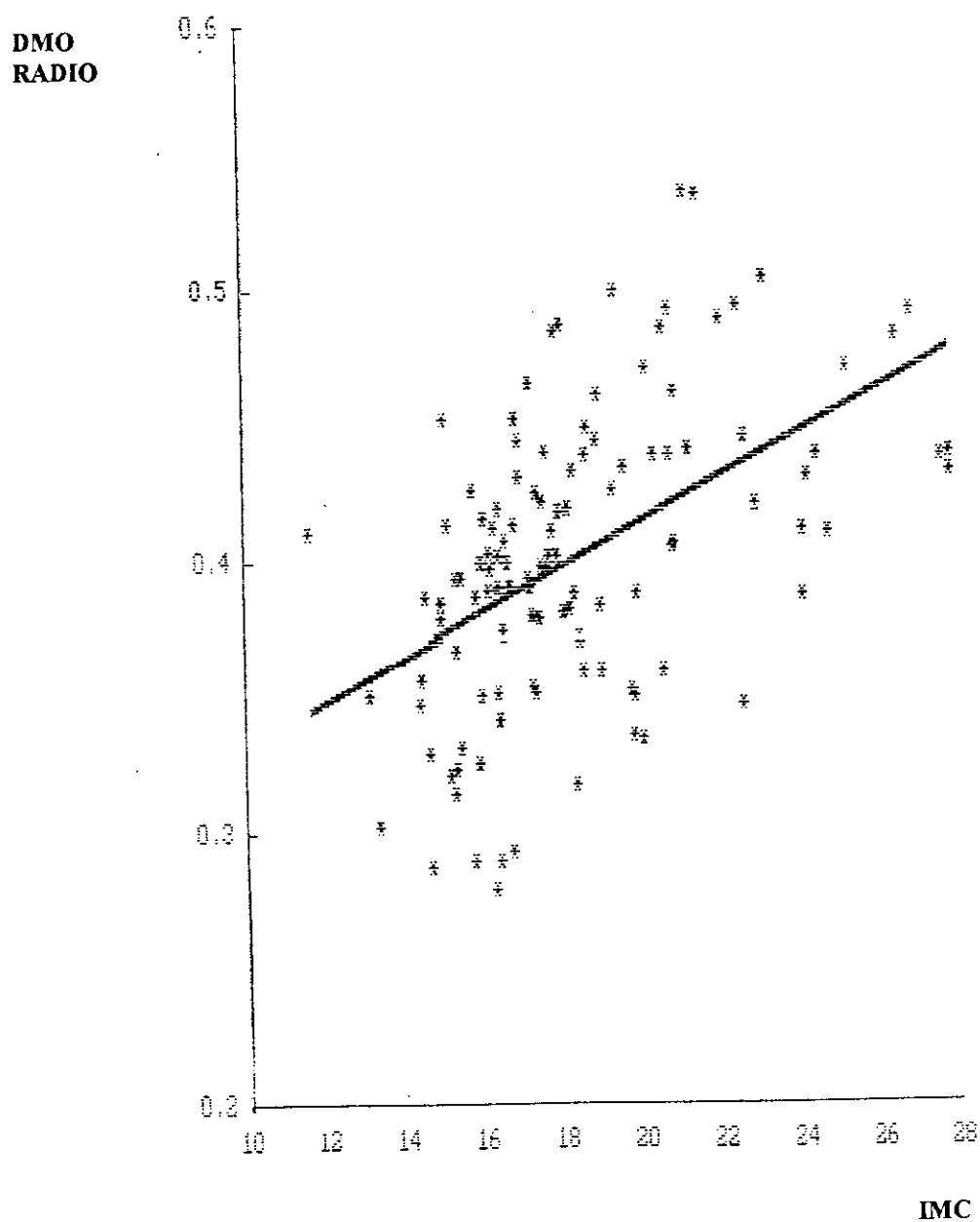


Figura 25. Regresión lineal entre la DMO radial (g/cm^2) y el IMC (Kg/m^2) en 121 niños (69 varones y 52 hembras) entre 3 y 18 años de edad ($r=0,49$; $p=0,001$).

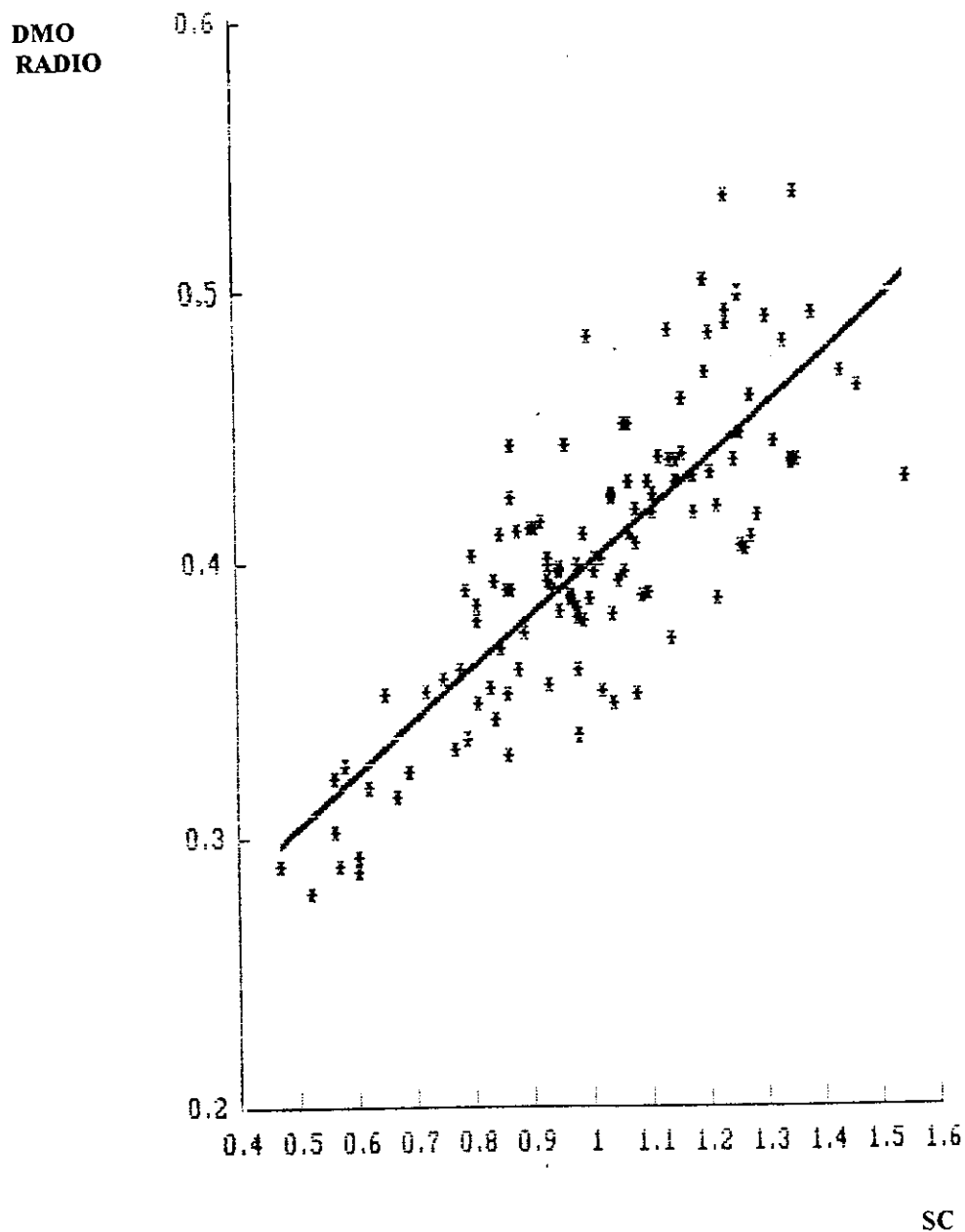


Figura 26. Regresión lineal entre la DMO radial (g/cm^2) y la superficie corporal (m^2) en 121 niños (69 varones y 52 hembras) entre 3 y 18 años de edad ($r=0,80$; $p<0,001$).

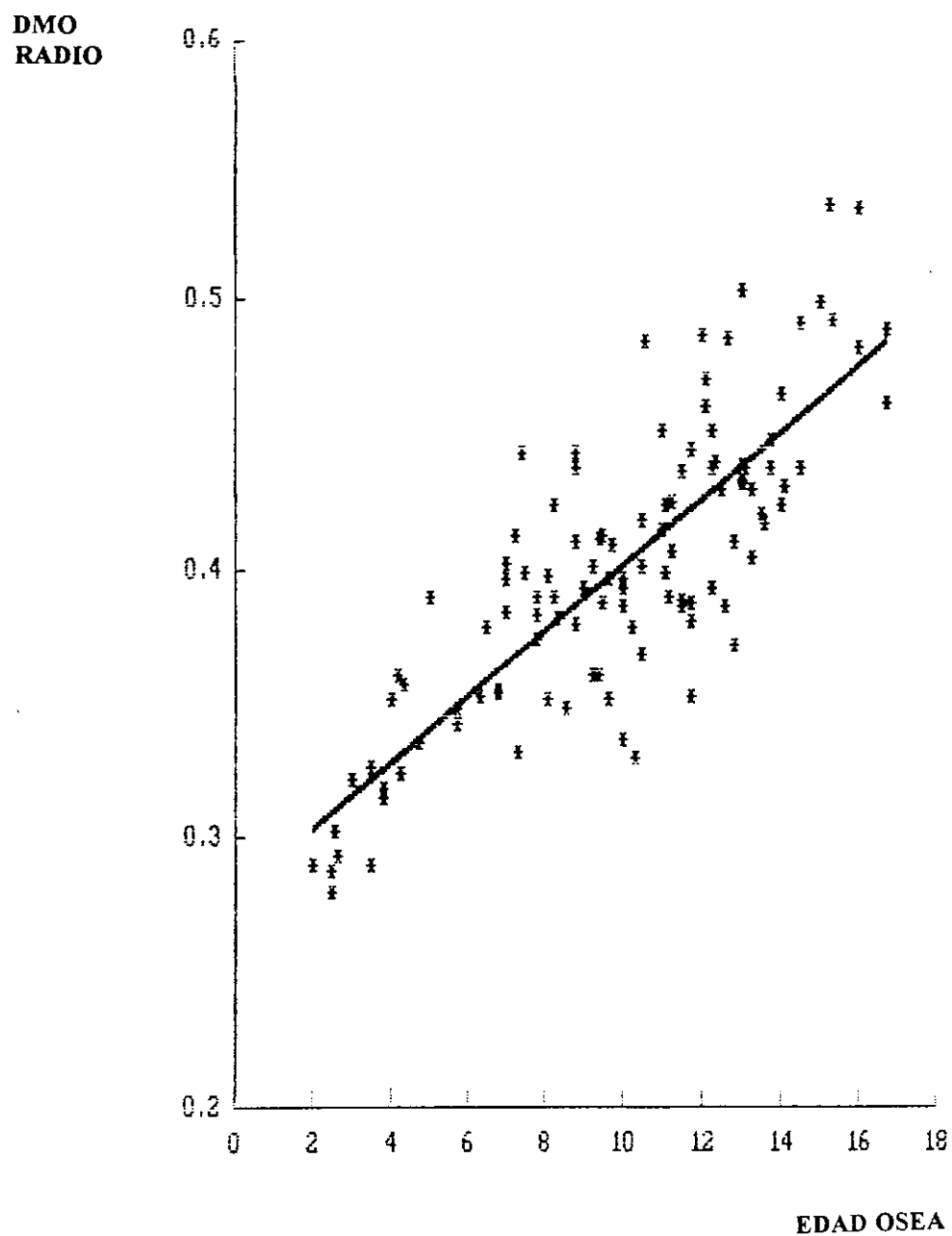


Figura 27. Regresión lineal entre la DMO radial (g/cm^2) y la edad ósea (años) en 121 niños (69 varones y 52 hembras) entre 3 y 18 años de edad ($r=0,79$; $p<0,001$).

otros parámetros.

El coeficiente de correlación de la DMO radial a nivel de la región UDR con los parámetros de crecimiento, fue significativamente más bajo que en las otras regiones del radio (tabla 5), no existiendo diferencias significativas al comparar los coeficientes de correlación obtenidos entre la DMO radial y los parámetros de crecimiento, y los obtenidos entre la DMO MDR y la DMO TDR y los mismos parámetros (tabla 5).

6.7. CORRELACIÓN SIMPLE Y CORRELACIÓN PARCIAL

Cuando se estudió por separado en niños y niñas, la correlación simple entre la DMO lumbar y radial, y los parámetros auxológicos, se obtuvieron unos coeficientes de correlación similares en ambos sexos, a los obtenidos en el estudio conjunto (tabla 6). Al mantener la edad constante, para eliminar su efecto, se siguió observando una correlación parcial significativa entre la DMO y los parámetros auxológicos, para la mayoría de las variables (tabla 6).

6.8. ANÁLISIS DE REGRESIÓN MÚLTIPLE

Se ha utilizado el análisis de regresión múltiple para evaluar las contribuciones independientes de las diferentes variables estudiadas sobre la DMO. Para la DMO lumbar las variables más determinantes han sido la EC , el estadio puberal , y el peso, en los niños, mientras que en las niñas solamente el peso y el estadio puberal

Tabla 5. Correlación entre la DMO radial medida en diversos sitios y los parámetros de crecimiento, en 121 niños.

Coefficiente de correlación (r)						
	Edad	Talla	Peso	IMC	Superficie corporal	EO
DMO Radial	0,799	0,794	0,764	0,493*	0,803	0,791
DMO UDR	0,435*	0,475*	0,561*	0,454*	0,545*	0,449*
DMO MDR	0,801	0,774	0,730	0,456*	0,772	0,802
DMO TDR	0,784	0,762	0,681	0,374*	0,739	0,812
DMO U-R	0,794	0,784	0,743	0,450*	0,786	0,794

p<0,001 para todos los coeficientes de correlación

p<0,01 vs los otros coeficientes

UDR= radio ultra-distal; MDR= radio medio-distal; TDR= radio tercio-distal;

U-R= ulna + radio

Tabla 6. Coeficientes de correlación lineal entre DMO lumbar (L1-L4) y DMO radial, variables auxológicas y concentraciones séricas de IGF-I en 121 niños (69 varones y 52 hembras) de 3 a 18 años de edad.

	Simple				Parcial (edad constante)			
	L1-L4		Radio		L1-L4		Radio	
	Varones	Hembras	Varones	Hembras	Varones	Hembras	Varones	Hembras
Edad	0,70***	0,71***	0,76***	0,81***	—	—	—	—
Peso	0,70***	0,86*** ^a	0,66***	0,86*** ^b	0,40***	0,69*** ^a	0,26*	0,59*** ^a
Talla	0,75***	0,73***	0,74***	0,82***	0,39**	0,28*	0,23	0,32*
Superficie corporal	0,75***	0,83***	0,72***	0,88*** ^a	0,44***	0,61***	0,27*	0,60*** ^b
EO	0,70***	0,83***	0,70***	0,89*** ^b	0,22	0,68*** ^b	0,06	0,64*** ^c
IGF-I	0,48***	0,63***	0,36**	0,59***	0,29*	0,40**	0,07	0,28*

p<0,05; ** p<0,01 y *** p<0,001 (significación de los coeficientes de correlación)

^a p<0,05; ^b p<0,01 y ^c p<0,001 (versus niños)

fueron significativas. Para la DMO radial los mejores predictores fueron la EC y la superficie corporal en los hombres; y la EC y el peso en las mujeres. Los niveles séricos de IGF-I no fueron significativos para predecir la DMO lumbar y radial en ninguna de las ecuaciones realizadas.

6.9. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE IGF-I SEGÚN EDADES

Los niveles medios séricos de IGF-I aumentaron lentamente con la edad en ambos sexos, presentando un mayor incremento a lo largo de la pubertad, decreciendo después. El incremento de IGF-I puberal, fue observado 2 años antes en las niñas que en los niños (figura 28).

6.10. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE IGF-I Y ESTADÍOS PUBERALES

En los sujetos de edades comprendidas entre 10-18 años se observó un incremento progresivo de los niveles medios séricos de IGF-I entre los estadios de Tanner 1 y 3. En todos los estadios puberales se observa un gran solapamiento de los valores individuales de IGF-I (figura 29).

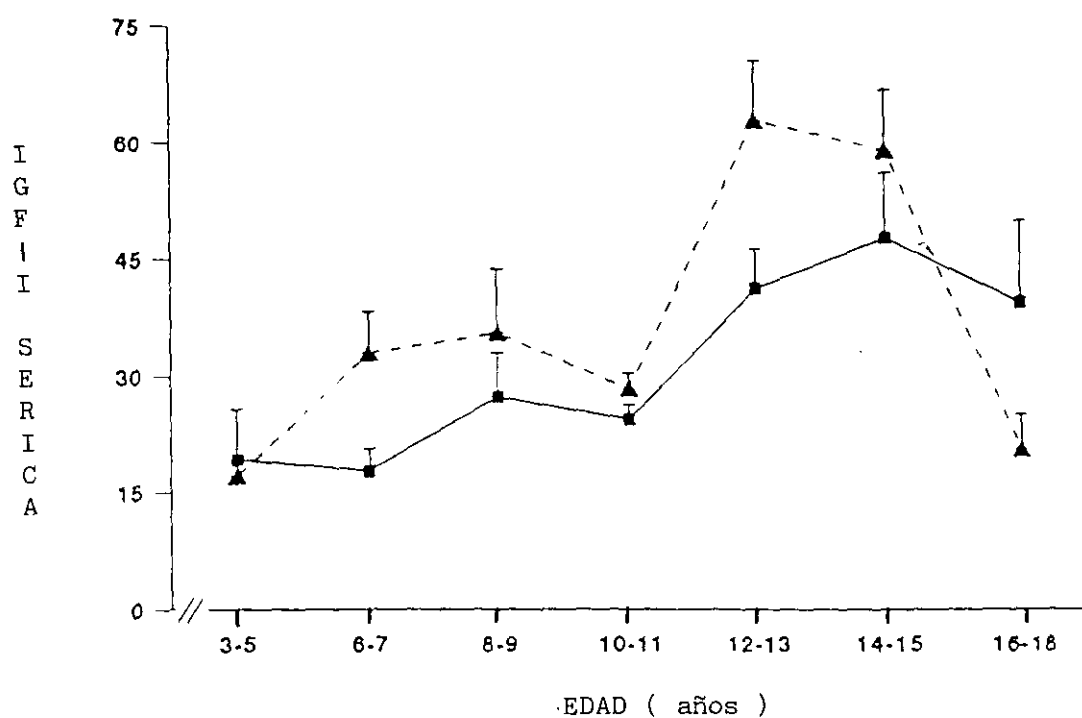


Figura 28. Concentraciones séricas medias de IGF-I (nmol/l) en 69 varones y 52 hembras entre 3 y 18 años de edad. Varones: 10-11 años vs 12-13 años, $p<0,05$; 10-11 años vs 14-15 años, $p<0,05$. Hembras: 10-11 años vs 12-13 años, $p<0,01$; 10-11 años vs 14-15 años, $p<0,01$; 12-13 años vs 14-15 años, no significativo.

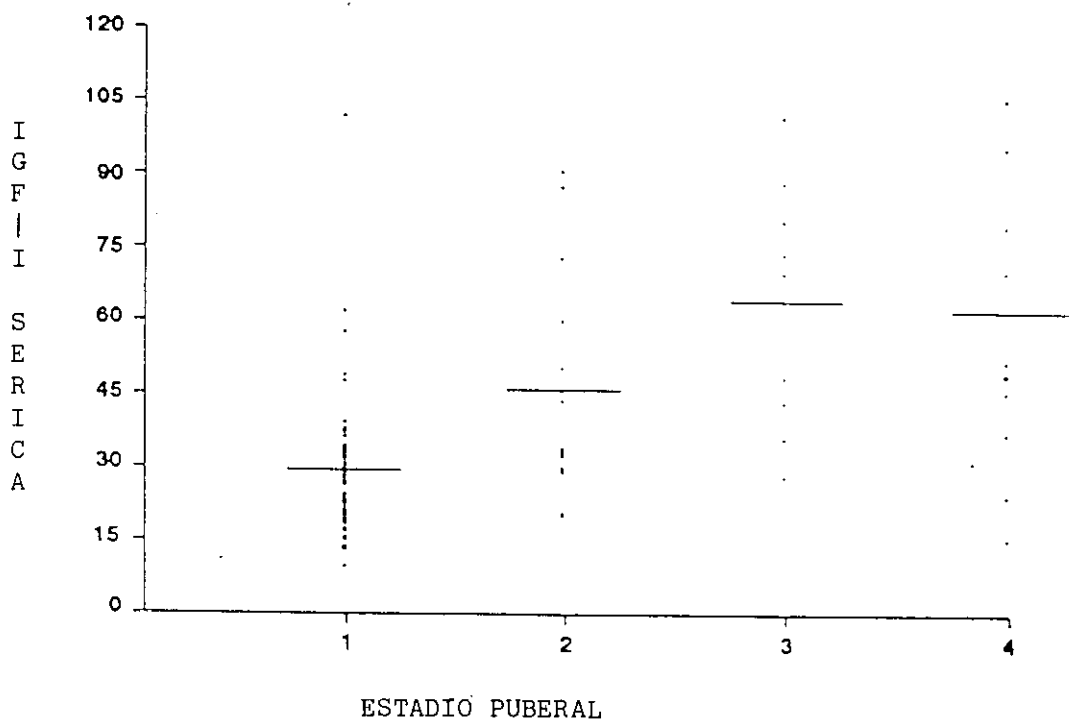


Figura 29. Concentraciones de IGF-I séricas (nmol / l), en diferentes estadios de pubertad, en 86 niños (55 varones y 31 hembras) entre 10-18 años de edad (1: estadio de Tanner 1; 2: estadio de Tanner 2; 3: estadio de Tanner 3; 4: estadios de Tanner 4 y 5). Estadios 2 vs 1, $p < 0,01$; 3 vs 1, $p < 0,01$; 4 vs 1, $p < 0,01$; 4 vs 3, no significativo; 4 vs 2, no significativo.

6.11. CORRELACIÓN ENTRE CONCENTRACIONES SÉRICAS DE IGF-I Y DMO LUMBAR Y RADIAL

Se obtuvo una correlación significativa entre los niveles séricos de IGF-I y la DMO lumbar y radial ($r = 0,55$ y $0,45$ respectivamente; $p < 0,001$). Las figuras 30 y 31 muestran la correlación lineal existente en varones y hembras. Al mantener la edad constante, se observa una correlación parcial significativa entre IGF-I y la DMO lumbar y radial en hembras, mientras que en los varones solamente es significativa la DMO lumbar (tabla 6).

6.12. CORRELACIÓN ENTRE CONCENTRACIONES SÉRICAS DE IGF-I Y PARÁMETROS AUXOLÓGICOS

Se observó también una correlación significativa entre los niveles séricos de IGF-I y la edad, peso, talla, superficie corporal y EO, que continúa al mantener la edad constante (tabla 7).

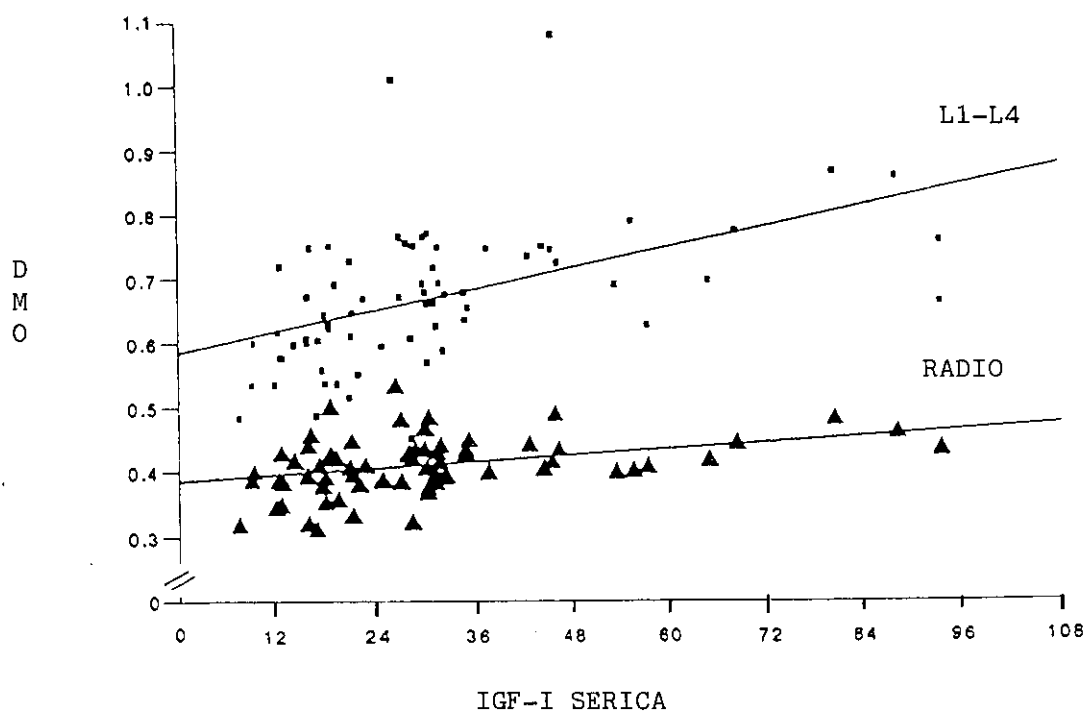


Figura 30. Regresión lineal entre la DMO (g/cm^2) y las concentraciones séricas de IGF-I (nmol/l), en 69 niños entre 3 y 18 años de edad

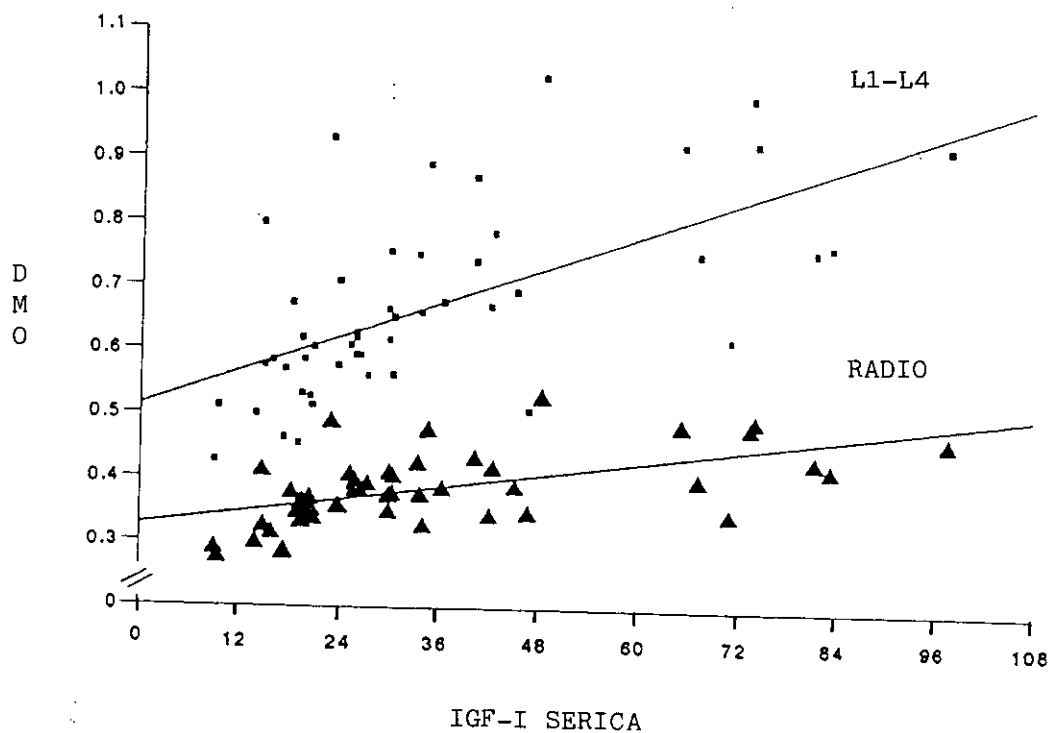


Figura 31. Regresión lineal entre la DMO (g/cm^2) y las concentraciones séricas de IGF-I (nmol/l), en 52 niñas entre 3 y 18 años de edad

Tabla 7. Coeficientes de correlación lineal entre las concentraciones séricas de IGF-I y las variables auxológicas, en 108 niños (63 varones de 3 a 15 años, y 45 hembras de 3 a 13 años)

	Simple		Parcial(edad constante)	
	Varones	Hembras	Varones	Hembras
Edad	0,42***	0,59***	-	-
Peso	0,50***	0,78***^a	0,33**	0,65***^a
Talla	0,56***	0,69***	0,47***	0,49***
Superficie corporal	0,55***	0,77***	0,41***	0,65***
EO	0,53***	0,66***	0,41***	0,40***

**** p<0,01 y *** p<0,001 (significación de los coeficientes de correlación)**

^a p<0,05 (versus niños)

7. DISCUSIÓN

Los resultados de este trabajo sobre la DMO en niños sanos, medida por DXA, confirman los hallazgos de otros autores, mostrando un aumento lento y progresivo de la DMO lumbar con la edad, y un aumento más brusco durante la pubertad (14-16, 18,19). Igual que en estos estudios, al comparar la DMO lumbar entre niños y niñas prepuberales, no se han encontrado diferencias significativas. Glastre et al (14) han publicado que las hembras a la edad de 12 años presentaban una DMO lumbar mayor que los varones de la misma edad, éste hallazgo podría estar relacionado con el hecho de que las hembras inician la pubertad a una edad más temprana que los varones. Bonjour et al (15) también encontraron que entre los 12 y 15 años de edad, las hembras tenían mayor DMO que los varones. El trabajo de esta Tesis Doctoral corrobora los hallazgos de las anteriores publicaciones, al encontrar una mayor DMO lumbar en hembras que en varones en el rango de edad de 12-13 años. Este estudio también confirma que existe un alto grado de correlación entre la DMO lumbar y los parámetros auxológicos, como ya han publicado otros autores (14).

No se tiene constancia de que existan trabajos publicados sobre la DMO radial en niños sanos medida por DXA, excepto un estudio realizado en 32 niños de edades comprendidas entre 3-18 años, en el cual no se especifica el estadio puberal, ni se hace comparación entre ambos sexos, y que concluye que existe un aumento de la DMO radial de estos niños, dependiente de la edad (116). Utilizando la absorciometría unifotónica en 89 niños en edad pre-escolar de 1 a 6 años , Specker et al (12) publicaron que los varones de 5-6 años de edad presentaban una mayor DMO radial que las hembras de la misma edad. Sin embargo Landin et al (10) estudiaron por un técnica similar a 130 niños de 1-16 años, encontrando diferencias en la DMO radial entre

ambos sexos, siendo mayor en los varones que en las hembras, pero únicamente en las edades más avanzadas. Observaron que a la edad de 16 años, las hembras habían alcanzado la DMO correspondiente a los jóvenes adultos, sin embargo los varones de la misma edad, todavía no lo habían conseguido. Esta Tesis Doctoral también sugiere que el aumento de la DMO cesa antes en las hembras que en los varones (figuras 13 y 14). En el trabajo de ésta Tesis, el aumento de la DMO observado con los estadios puberales, fue menos marcado para el radio que para la lumbar, lo que podría estar en relación con el hecho de que el “ turnover “ óseo es 8 veces más rápido en el hueso trabecular que en el cortical, y los cambios en la formación ósea son mucho más marcados y aparecen antes en el hueso trabecular que en el cortical (117). Durante la pubertad existe un aumento de la osteocalcina, un marcador sensitivo de formación ósea (118), además de un aumento de las hormonas sexuales , de la secreción de GH (119) y de IGF-I (120), que tienen un efecto estimulador de la formación de masa ósea (121-125). Sin embargo, la interrelación entre estos cambios hormonales y el aumento de la DMO durante la pubertad, no está aún claramente establecido.

En este estudio, se ha observado que la DMO radial presenta un alto grado de correlación positiva con los parámetros auxológicos, similar a la que presentaba la DMO lumbar. Además, alguno de los coeficientes de correlación, fueron más elevados para el radio que para la lumbar, aunque esta diferencia no fue significativa. El hallazgo de una correlación más débil entre la DMO radial a nivel de la región UDR y los parámetros auxológicos, que en las otras regiones, sugiere que la UDR se podría eliminar en los estudios de DMO radial realizados en niños. De la misma forma, puesto que el IMC fue el parámetro estudiado que demostró menor grado de correlación con la DMO,

es preferible utilizar otros parámetros, tal como el peso o la talla, cuando se estudie la DMO en niños.

El análisis de regresión múltiple para evaluar qué parámetros auxológicos eran los principales determinantes de la DMO, fue problemático puesto que las variables independientes se encontraban tan correlacionadas entre sí, que al mantener constante alguna de ellas, se privaba a las otras de significación estadística. Sin embargo, se observó, que las contribuciones independientes de los parámetros de crecimiento para la DMO lumbar y radial eran diferentes para las dos regiones anatómicas. Al igual que otros autores (14), se observó que el peso corporal y los estadios de Tanner, eran los principales indicadores predictores de la DMO lumbar. Sin embargo los principales indicadores predictivos de la DMO radial fueron el peso corporal y la EC. Por lo tanto, estos hallazgos indican que siempre se deben tener en cuenta el peso, el estadio puberal además de la edad, cuando se realicen estudios de DMO en niños.

Los cambios en los niveles séricos de IGF-I relacionados con la edad, que se han mostrado en la figura 28, están de acuerdo con los hallazgos de Merimee et al (126). Estos autores publicaron que tanto en varones como en hembras, las concentraciones séricas de IGF-I, aumentan lenta y progresivamente antes de la pubertad, presentando un “ pico ” en las hembras entre los 12-13 años, y en los varones a los 15 años. Observaron también que tanto las concentraciones séricas de GH e IGF-I eran mayores en hembras que en varones.

En el presente estudio, no se ha valorado la relación entre la velocidad de crecimiento y los niveles séricos de IGF-I, pero se ha observado que las hembras presentaban unos niveles máximos de IGF-I entre los 12-15 años de edad, lo que coincide con el “ pico ”

de velocidad de crecimiento según Tanner. Merimee et al (126) mostraron que entre los 10-16 años de edad, la velocidad de crecimiento se correlaciona con los niveles de GH en las hembras, pero no en los varones de edad similar, sin embargo, en los varones, el mayor “ pico ” de crecimiento se correlaciona con un aumento en los niveles séricos de testosterona.

Tanto la DMO como la IGF-I mostraron un aumento paralelo con la edad, así como un aumento durante la pubertad, sin embargo, no se correlacionaban entre sí, cuando se mantenía la edad constante. Por lo tanto, el interrogante de si los niveles circulantes de IGF-I afectan a la DMO, permanece sin esclarecer. Se sabe que la GH estimula la diferenciación de los condroblastos y osteoblastos a través de receptores de membrana específicos para la GH, y que la IGF-I aumenta la proliferación de condrocitos maduros, la diferenciación osteoblástica y la formación de matriz ósea (127). Existen evidencias de que la GH, actuando a través de la IGF-I aumenta la actividad de la calcitriol hidroxilasa, la formación de calcitriol, y la reabsorción renal de fósforo, aumentando el depósito mineral óseo (123-125). Sin embargo, en el trabajo de esta Tesis se ha observado que los niveles de IGF- I séricos y la DMO no siempre seguían líneas paralelas: los niveles de IGF-I disminuyen después del “ pico ” puberal, como se ha publicado anteriormente (120,126,128), mientras que existe un aumento sustancial de DMO después de la menarquia (15), obteniéndose el PMO años más tarde después de haber completado la pubertad. Por lo tanto, otros factores podrían estar implicados en el incremento de DMO observado durante la pubertad. Los andrógenos y estrógenos aumentan considerablemente durante la edad puberal, y se conoce que ambas hormonas actuando a través de los receptores de los osteoblastos, aumentan la

mineralización ósea (122,129). Johanssen et al (118) observaron un aumento puberal de testosterona sérica en varones normales, posterior al aumento de IGF-I, y que los niveles de testosterona se encontraban bajos durante el “ pico ” de IGF-I. Además, los niveles de hormonas sexuales, a diferencia de lo que ocurre con la IGF-I, permanecen altos después de la pubertad, lo que podría contribuir a que se consiga el “ pico ” de MO años después de haber completado la pubertad. Esta hipótesis estaría de acuerdo con la publicación de Dupher et al (121), que observó una correlación positiva entre la DMO y un “ score” estrogénico (valorado por la edad de la menarquia, regularidad de las menstruaciones, estadio mamario de Tanner y niveles de estradiol), en hembras de 13 a 20 años .

Por último, como se ha puesto de manifiesto en este trabajo, la DMO y las variables auxológicas se encuentran correlacionadas, pero ambas variables aumentan con la edad. Debido a ello, se ha realizado un análisis de correlación múltiple y parcial manteniendo la EC constante, para eliminar el efecto de la edad sobre la DMO. Con esta metodología se ha encontrado que la correlación entre la DMO lumbar y radial y las variables auxológicas, solamente se explica en parte por el efecto de la EC.

8. CONCLUSIONES

- 1. Es el primer estudio conocido sobre DMO radial medida mediante DXA en un número adecuado de niños, y teniendo en cuenta el estadio puberal además de las variables auxológicas.**
- 2. En niños normales, la DMO radial tiene tan buena correlación con los parámetros auxológicos como la DMO lumbar, por lo que puede utilizarse en la práctica clínica, el radio para la medida de la DMO por DXA en niños, por las ventajas que conlleva en los mismos, como mejor accesibilidad y menor dosis de irradiación.**
- 3. La región UDR del radio puede excluirse en los estudios de DMO que se realicen en niños, puesto que presentan una correlación más débil con los parámetros auxológicos que las otras dos regiones del radio.**
- 4. Es preferible utilizar variables antropométricas, como el peso y la talla, en lugar del IMC, cuando se estudia la DMO en niños, ya que se ha observado una menor correlación de este índice con la DMO que las otras variables auxológicas.**

- 5. Al evaluar la DMO en niños, es imprescindible tener en cuenta, además de la edad, el peso corporal y el estadio puberal, ya que se ha observado que, en ellos, son los principales predictores de la DMO .**
- 6. La correlación entre la DMO lumbar y radial y las variables antropométricas en los niños, es solamente explicada en parte por la EC.**
- 7. En niños sanos, las variables auxológicas están más fuertemente relacionadas con la mineralización ósea, que los niveles circulantes de IGF-I.**

DISEÑO 2

***Evaluación del estado mineral
óseo en niños prepuberales con
RCCP***

3. OBJETIVOS

El objetivo fundamental de éste segundo diseño ha sido:

- 1. Clarificar si la osteopenia encontrada en hombres adultos con una historia de RCCP, podría ser debida al retraso en la aparición de la pubertad, ó a una predisposición independiente a osteoporosis.**

4. PACIENTES

4.1. SUJETOS DE ESTUDIO

Se estudiaron 56 niños, de edades comprendidas entre 5 y 11 años, reclutados en la Consulta de Crecimiento del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. Todos los niños presentaban los siguientes criterios de inclusión:

- Talla por debajo del percentil 10 para la edad cronológica (EC)
- Estadío puberal 1 según Tanner (114)
- Peso normal en el nacimiento e historia clínica y examen físico, sin evidencia de anosmia, micropene, enfermedad orgánica, deficiencia de vitamina D, malnutrición o deprivación psicológica.
- No ingerir ningún tipo de medicación con efectos conocidos sobre la DMO y el crecimiento.
- EO igual o por debajo de 9 años en niñas, y 10 en niños.
- No presentar ninguna otra causa de talla baja, demostrado mediante la realización de una analítica que incluía hemograma y velocidad de sedimentación, electrolitos, creatinina, calcio, fósforo inorgánico, fosfatasa alcalina, proteínas totales, tiroxina, tirotropina , anticuerpos anti gliadina, IGF-I, y uroanálisis.
- Velocidad de crecimiento (recogida en un mínimo de 6 meses) por encima del percentil 25 (solamente en 6 niños estaba entre el percentil 10 y el 25, pero presentaban una respuesta normal de la GH al ejercicio + propranolol y a la hipoglucemia inducida por insulina).

Se obtuvo también el consentimiento informado de los padres, según prescribe el Comité Local de Ética.

4.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE RCCP Y TALLA BAJA FAMILIAR (TBF)

El diagnóstico de posible **RCCP** fue realizado en base a parámetros clínicos en niños que cumplieran las siguientes características:

- EO al menos 1,75 años por debajo de la EC
- historia familiar de RCCP
- talla media parental por encima del percentil 25.

El diagnóstico de **TBF**, también fue realizado en base a parámetros clínicos, en niños que cumplieran las siguientes características:

- EO similar a la EC (± 1 año)
- historia familiar de estatura baja
- talla media parental por debajo del percentil 10 .

El grupo de TBF fue utilizado como control en lugar de los niños con talla normal, con objeto de aparear los parámetros antropométricos.

5. MÉTODOS

5.1. SOMATOMETRÍA Y AUXOLOGÍA

A todos los niños incluidos en el estudio se les realizó una historia clínica y un examen físico completos.

5.1.1. SOMATOMETRÍA

Las mediciones de peso y talla se realizaron por las mismas personas y con los mismos aparatos en todos los casos. La talla fue medida de pie mediante un estadiómetro (Holtain Limited, Crymych, Dyfd, UK) con fracciones de 0,1 cm. El peso fue determinado con ropa interior solamente, mediante una balanza con escalas de 0,1 Kg (Seca Model 220, Germany). Los valores obtenidos se trasladaron a las gráficas de peso y talla de Hernández et al (112) para la obtención de percentiles.

5.1.2. “ SCORE ” DE LA DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LA TALLA (Talla SDE)

Permite conocer el múltiplo o fracción de desviación estándar que la talla de un sujeto se separa de la media para su edad y sexo. Se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{Talla SDE} = \frac{X - \bar{X}}{\text{DE}} \quad \text{donde:}$$

X = Talla del paciente

\bar{X} = Talla media para su edad y sexo*

DE = Desviación estándar para su edad y sexo*

* Ref. 112

5.1.3. ESTUDIO NUTRICIONAL

5.1.3.1. IMC : Se obtuvo en cada niño, dividiendo su peso corporal en Kilogramos, por su talla en metros al cuadrado (Kg/m²).

5.1.3.2. “ Score ” de la desviación estándar del IMC (IMC SDE): Permite conocer el múltiplo o fracción de desviación estándar que el IMC del sujeto se separa de la media para su edad y sexo. Se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{IMC SDE} = \frac{X - \bar{X}}{\text{DE}} \quad \text{donde}$$

X = IMC del paciente

\bar{X} = IMC medio para su edad y sexo*

DE = Desviación estándar para su edad y sexo*

* Ref. 112

5.1.4. ACTIVIDAD FÍSICA

La actividad física se determinó, mediante cuestionario, sobre el número de horas de ejercicio físico recreacional por semana.

5.1.5. INGESTA DE CALCIO

La ingesta de calcio en la dieta de cada niño, se calculó mediante un cuestionario estandarizado para niños, sobre la ingesta media de productos de lácteos y de otras comidas ricas en calcio (113) .

5.1.6. VELOCIDAD DE CRECIMIENTO

Se calculó en cm/año, tras un seguimiento mínimo de 6 meses. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes cuya velocidad de crecimiento se encontraba por encima del percentil 25, según las tablas de Tanner (114). Solamente en 6 niños estaba entre el percentil 10 y el 25, pero presentaban una respuesta normal de la GH al ejercicio + propranolol y a la hipoglucemia inducida por insulina.

5.1.7. DETERMINACIÓN DEL ESTADÍO PUBERAL

El estadio puberal de Tanner (114) se determinó con arreglo al desarrollo mamario en las hembras y al desarrollo genital en los varones. Todos los niños incluidos en este estudio se encontraban en estadio prepuberal ó estadio 1 de Tanner.

5.1.8 . DETERMINACIÓN DE LA EO

La EO se calculó mediante la realización de una radiografía estándar de la mano y muñeca izquierda, que fue evaluada por 2 observadores utilizando las tablas de Greulich y Pyle (115), determinándose el valor medio de las dos observaciones.

5.1.9. “ SCORE ” DE LA DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LA DMO (DMO SDE)

Permite conocer el múltiplo o fracción de desviación estándar que la DMO de un sujeto se separa de la media para su edad y sexo. Se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{DMO SDE} = X - \overline{X}/\text{DE} \quad \text{donde}$$

X = DMO del sujeto

\overline{X} = DMO media para su edad y sexo

DE = Desviación estándar para su edad y sexo

5.2. DETERMINACIONES ANALÍTICAS

Se recogieron muestras de sangre en ayunas (entre las 8:00 y las 10:00 horas) a todos los niños de estudio para descartar cualquier tipo de patología relacionada con talla baja. Se determinaron la fórmula, recuento y velocidad de sedimentación, electrolitos, creatinina, calcio, fósforo inorgánico, fosfatasa alcalina, proteínas totales, tiroxina, TSH, anticuerpos antigliadina e IGF-I. También se realizó un uroanálisis y un estudio de parásitos en heces de rutina.

5.3. MEDIDAS DE LA MASA ÓSEA

Se utilizó el mismo densitómetro y con las mismas características que en el diseño anterior, sólo que en este caso únicamente se estudió la columna lumbar.

Los datos obtenidos mediante la densitometría fueron expresados como la cantidad de contenido mineral a través del área barrida, referida a contenido mineral óseo (CMO, en gramos) y a DMO, obtenida dividiendo el CMO por el área ósea barrida

(AOB, cm^2). Los resultados de la DMO fueron expresados como valores absolutos (gr/cm^2) o como “score ” de la desviación estandar (SDE) relativa a los valores normales de niños de la misma edad y sexo. La DMO SDS se basó bien en la EC o en la EO de los pacientes.

5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el test “ t “ de Student para datos no pareados para analizar las diferencias intergrupos. Se llevó a cabo un análisis de regresión múltiple lineal, usando el CMO como variable dependiente y el AOB, peso y talla como variables independientes, para el análisis de los datos minerales óseos (143). El análisis de regresión se realizó después de convertir todas las variables continuas a logaritmos naturales. El análisis de los datos fue realizado con el programa SAS versión 6.12 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). Se consideró estadísticamente significativo un nivel de $p < 0,05$. Los valores se expresaron como media \pm DE.

6. RESULTADOS

6.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los datos clínicos de los niños con RCCP y TBF aparecen en la tabla 8.

No existen diferencias significativas entre grupos de edad, peso, talla, talla SDE, peso, IMC e IMC SDE. Asimismo se encontraron similares resultados en ambos grupos en cuanto a ingesta de calcio en la dieta (1.134 ± 498 vs 1.025 ± 503 mg/día) y ejercicio recreacional realizado ($3,9 \pm 1,3$ vs $4,1 \pm 1,5$ horas/semana). El grupo de niños con RCCP presentaba una EO significativamente más baja, mayor retraso en la EO y mayor talla media parental que el grupo de niños con TBF (tabla 8).

6.2. DATOS DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA

El grupo de niños con RCCP tenía un CMO medio y un AOB significativamente más bajos que el grupo de niños con TBF (26,7 % para el CMO y 12,3 % para el AOB).

Los valores absolutos para varones y hembras aparecen en la tabla 9.

La DMO media lumbar fue significativamente más baja en el grupo de niños con RCCP que en el grupo con TBF ($0,534 \pm 0,059$ vs $0,623 \pm 0,060$ g/cm², $p < 0,001$). Ambos grupos presentaban una DMO SDE lumbar negativa, pero en el grupo con RCCP fue significativamente más baja que en el grupo con TBF, cuando la SDE se basó en la EC ($-1,41 \pm 0,61$ vs $-0,38 \pm 0,51$, $p < 0,001$), y cuando se relacionó con la EO ($-0,78 \pm 0,64$ vs $0,17 \pm 0,52$, $p < 0,01$). En la figura 32 , se muestran los valores de la DMO SDE lumbar de cada niño en relación con su EC. Cuando los resultados se analizaron

Tabla 8. Datos clínicos (Media \pm DE), de los niños con RCCP y TBF.

	Varones			Hembras		
	RCCP	TBF	p	RCCP	TBF	p
Número de sujetos	17	11		12	16	
Edad (años)	8.4 \pm 1.6	9.3 \pm 1.3	NS	8.1 \pm 1.8	8.1 \pm 1.9	NS
Talla (cm)	121.0 \pm 0.14	122.7 \pm 0.06	NS	115.1 \pm 0.09	116.0 \pm 0.09	NS
Talla SDE	-2.01 \pm 0.46	-1.94 \pm 0.35	NS	-2.17 \pm 0.38	-1.95 \pm 0.35	NS
Peso (Kg)	22.9 \pm 4.5	25.6 \pm 3.9	NS	21.5 \pm 4.7	22.7 \pm 4.5	NS
IMC	16.4 \pm 1.4	16.8 \pm 1.3	NS	15.8 \pm 1.4	16.7 \pm 1.7	NS
IMC SDE	-0.21 \pm 0.71	-0.13 \pm 0.67	NS	-0.57 \pm 0.55	-0.15 \pm 0.92	NS
EO (años)	5.9 \pm 1.7	8.7 \pm 1.5	< 0.001	5.9 \pm 1.9	7.7 \pm 1.9	< 0.05
Retraso EC (años)	2.6 \pm 0.63	0.61 \pm 0.60	< 0.001	2.1 \pm 0.48	0.4 \pm 0.65	<0.001
Talla media parental	168.9 \pm 3.1	162.1 \pm 3.1	< 0.01	158.9 \pm 1.6	151.3 \pm 2.7	< 0.001

NS = No significativo

Table 9. CMO lumbar (L1-L4), AOB y DMO en niños con RCCP y en niños con TBF (Media \pm DE)

	Varones			Hembras		
	RCCP	TBF	p	RCCP	TBF	p
Número de sujetos	17	11		12	16	
CMO (g)	14.8 \pm 3.2	19.9 \pm 3.5	< 0.001	11.9 \pm 2.0	16.5 \pm 3.3	< 0.001
AOB (cm ²)	26.6 \pm 3.5	31.1 \pm 3.1	< 0.01	23.8 \pm 2.5	26.9 \pm 3.3	< 0.05
DMO L1 - L4 (g./cm 2)	0.553 \pm 0.06	0.643 \pm 0.06	< 0.001	0.506 \pm 0.04	0.609 \pm 0.05	< 0.001
DMO L1 – L4 SDE para EC	-1.24 \pm 0.57	-0.43 \pm 0.47	< 0.001	-1.64 \pm 0.61	-0.35 \pm 0.55	< 0.001
DMO L1 – L4 SDE para EO	-0.57 \pm 0.44	-0.10 \pm 0.57	< 0.05	-1.01 \pm 0.84	-0.22 \pm 0.49	< 0.01

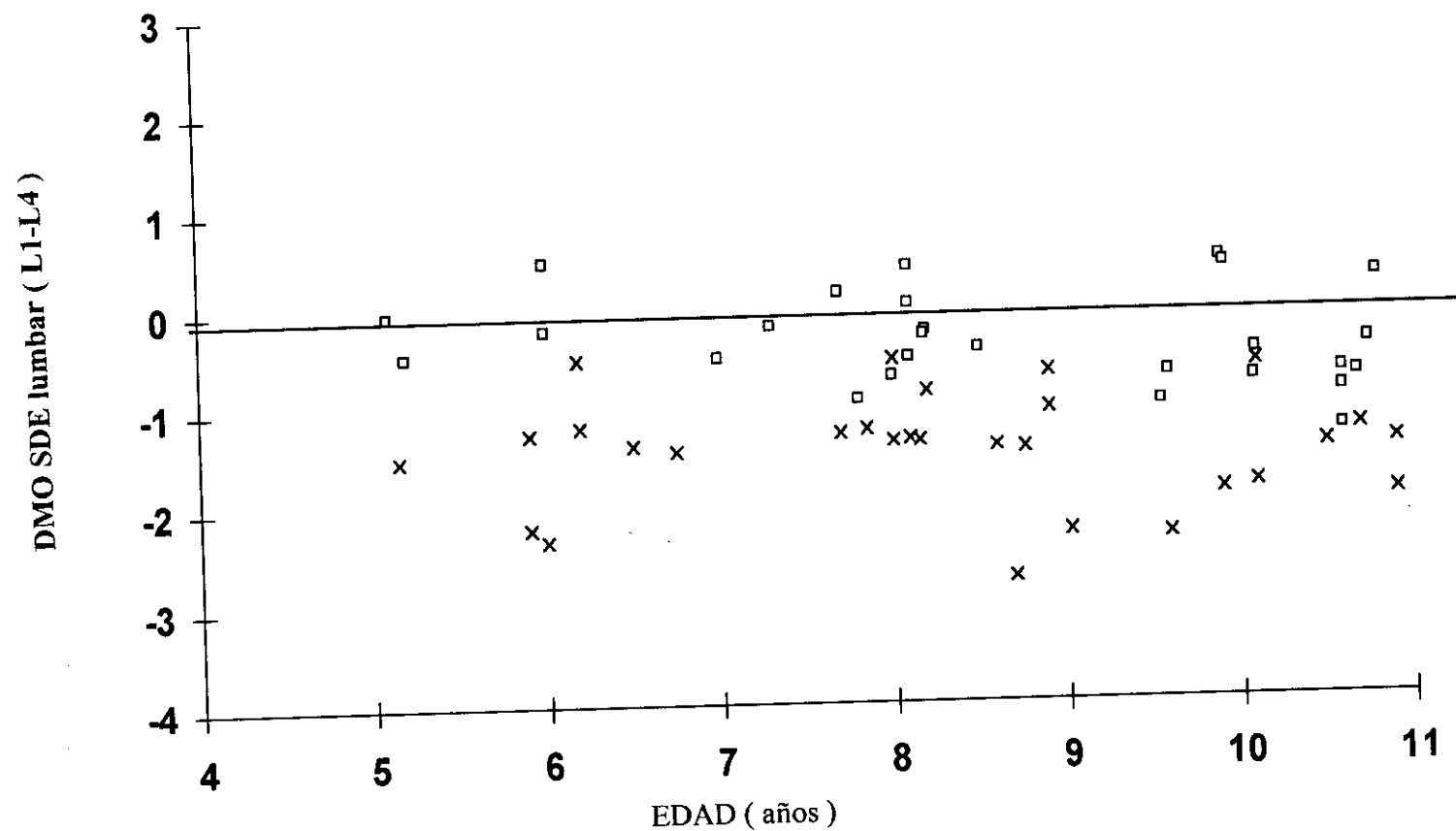


Figura 32. DMO SDE lumbar (L1-L4) en 56 niños de 5 a 11 años de edad, en relación con su edad. □: TBF, X: RCCP.

separadamente para varones y hembras, la DMO lumbar, expresada como valores absolutos, como SDE basada en la EC o como SDE basada en la EO, fue significativamente más baja en el grupo de niños con RCCP que en el grupo con TBF, en varones y hembras (tabla 9).

6.3. CORRECCIÓN DE LOS DATOS MINERALES ÓSEOS PARA HUESO Y TAMAÑO CORPORAL

Se han analizado las relaciones entre el CMO y el AOB, utilizando el CMO como variable dependiente y el AOB, peso y talla corporal como variables independientes, mediante un análisis de regresión lineal múltiple. Los coeficientes de regresión del CMO contra el AOB en el grupo con RCCP fue de 1,63, y en el grupo con TBF de 1,23 ($p = 0,0001$) (tabla 10).

El análisis de regresión múltiple demuestra que existen diferencias significativas en el CMO entre ambos grupos, después de ajustar el modelo para peso, talla, AOB, sexo y EO. Los determinantes más significativos del CMO fueron el AOB y el diagnóstico. La diferencia media entre grupos para el CMO fue $2,13 \pm 0,57$ ($t = 3,7$; $p = 0,0005$).

Tabla 10. Análisis de los datos minerales óseos de 29 niños con RCCP y 27 niños con TBF. Análisis de regresión lineal múltiple con tres variables relacionadas (AOB , peso y talla) transformadas a logaritmos naturales (ln). Modelo: ln CMO = constante + ln (AOB) + ln (peso) + ln (talla).

Variable	Coefficiente	DE	t ratio	p
RCCP				
Constante	-0.52	2.47	-0.21	0.84
ln (AOB)	1.63	0.26	6.18	0.0001
ln (peso)	0.19	0.20	0.94	0.36
ln (talla)	-0.58	0.73	-0.79	0.43
TBF				
Constante	-2.72	1.32	-2.12	0.045
ln (AOB)	1.23	0.14	8.69	0.0001
ln (peso)	0.11	0.14	0.78	0.44
ln (talla)	0.25	0.36	0.69	0.49

7. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos están de acuerdo con los de Finkelstein et al (111), que publicaron que la DMO lumbar y radial se encuentra disminuida, en hombres adultos con una historia de pubertad retrasada. Estos autores sugerían que la DMO encontrada estaba en relación con el retraso puberal. Sin embargo el retraso en la aparición de la pubertad no cuenta en los resultados obtenidos en este estudio, ya que únicamente se han incluido en él, niños en edad prepuberal. Puesto que en niños, la DMO se correlaciona con las variables auxológicas (14,18,131,132), no se han utilizado niños de talla normal como grupo control en este estudio, sino un grupo de niños de estatura baja cuyo peso y talla fueran similares al peso y talla del grupo de niños con RCCP.

Se ha encontrado que todos los parámetros absorciométricos eran más bajos en el grupo de niños con RCCP. No se conocen estudios previos sobre mineralización ósea en niños con RCCP, ó que se haya publicado que en esta condición exista una disminución del tamaño óseo. El hallazgo de una disminución del AOB en el grupo de niños con RCCP, podría ser explicado por su menor peso corporal en relación al grupo de niños con TBF, por lo que podrían tener un menor tamaño vertebral. Sin embargo, las diferencias de peso entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas, por lo que no se podría descartar, que alguna anormalidad no conocida pudiera afectar el tamaño vertebral en los niños afectados de un RCCP.

La DMO se correlaciona positivamente con la EO, en niños normales (14,131,132). El retraso en la EO es una característica importante en el RCCP, mientras que en la TBF no existe este retraso. Por tanto, puesto que en el grupo de RCCP la EO media fue significativamente más baja que en el grupo con TBF, la existencia de una DMO

disminuida en el grupo con RCCP, es un hallazgo que podría esperarse. Sin embargo al comparar la DMO SDE de ambos grupos con relación a la EO, todavía se siguen encontrando valores significativamente más bajos en el grupo con RCCP, que en el grupo con TBF.

Evaluar la mineralización ósea mediante la DMO, puede conducir a error, ya que la DMO no es una medida de la verdadera densidad, puesto que la absorciometría no da información acerca de la profundidad del hueso en el camino del barrido. El reconocimiento de que la DMO no corrige adecuadamente para el tamaño óseo y el tamaño corporal, ha llevado al desarrollo de importantes aproximaciones al problema, como la derivación de los index volumétricos de la densidad ósea y de la DMO aparente (133,134). En este estudio se ha aplicado la aproximación recientemente propuesta por Prentice et al (130), que tiene las ventajas de ser un camino muy simple para evitar la presencia de artefactos relacionados con el tamaño en el análisis de los datos minerales óseos, y que puede ser aplicada en todas las situaciones. La expresión de los datos como DMO implica que el CMO es directamente proporcional al AOB. Se ha encontrado en los dos grupos de estudio, que la DMO no es un ajuste apropiado para determinar el tamaño óseo, porque el coeficiente de regresión del CMO para el AOB es >1 . El análisis con variables logarítmicas tienen la ventaja de que los coeficientes de regresión nos dan, en términos proporcionales, información acerca de la influencia de cada factor en el CMO (135). Es evidente que en este trabajo, un cambio del 1 % en el AOB se asocia con un cambio del 1,6 % en el CMO en el grupo de niños con RCCP, y con un cambio del 1,2 % en el CMO del grupo de niños con TBF. Estos resultados

resaltan la importancia de evaluar simultáneamente el CMO, la DMO y el tamaño óseo en el estudio del estado mineral óseo en los niños.

Debido a que en nuestra población las relaciones entre el CMO y el AOB no son una proporción simple directa, parte de las diferencias encontradas en la DMO entre los grupos con RCCP y TBF podrían ser debidas a diferencias en el tamaño óseo entre los individuos. Por lo tanto, es necesario analizar las diferencias en el CMO en ambos grupos después de ajustar la DMO para el AOB y otras variables antropométricas. Se ha confirmado, con este análisis estadístico, que los niños con RCCP tienen una mineralización disminuida, al compararlos con niños de TBF. La causa subyacente del retraso en la EO que presentan los niños con RCCP no se conoce. En este estudio, se ha demostrado que el RCCP además presenta una pobre mineralización ósea. No se sabe si el retraso en la EO y la pobre mineralización en el RCCP podrían tener la misma causa, sin embargo podríamos especular sobre los posibles mecanismos de estos hallazgos. La influencia del eje GH-IGF-I en la mineralización ósea se encuentra bien documentada (127, 136-138), así como la influencia de los esteroides sexuales (129,139). No se conoce cuáles son las causas del RCCP. Los niños con esta condición se incluyen en muchos estudios englobados dentro de la talla baja idiopática, y mientras algunos autores han publicado que estos niños presentan una secreción de GH normal (140), otros han comunicado una disminución en la secreción de esta hormona (141,142), así como una disminución de las proteínas transportadoras de la GH (GHBP) (143,144) y mutaciones del gen del receptor de GH (145) en algunos niños con talla baja idiopática. Por lo tanto, no se puede excluir que exista una anomalía en el eje GH-IGF-I como uno de los posibles factores causales de la disminución de la DMO que se ha encontrado en el grupo con

RCCP. Por otro lado, una disminución de los esteroides sexuales adrenales, y un retraso en la adrenarquia podría también jugar un papel importante en la aparición de una disminución de la mineralización ósea en estos niños. Para tratar de esclarecer la causa de esta pobre mineralización , podría ser útil el medir los andrógenos, así como los marcadores de formación y resorción ósea en estos niños.

En resumen, la osteopenia que se ha encontrado en varones adultos con antecedentes de retraso puberal (111) podría ser debida al antecedente de retraso en la maduración sexual, o bien a una predisposición a la osteoporosis en esta condición. Para excluir el papel del retraso puberal, se han estudiado niños prepuberales, antes de la edad de la pubertad. El hallazgo de que estos niños presenten una baja mineralización, es consistente con la hipótesis de que los sujetos con RCCP puedan tener alguna anomalía inherente a esa condición que afecte a la mineralización ósea. Sin embargo, estos resultados todavía no se pueden considerar definitivos, ya que habría que realizar un seguimiento a largo plazo para confirmar el diagnóstico de RCCP, y la evolución del estado mineral óseo en los niños estudiados.

8. CONCLUSIONES

- 1. El grupo de niños con RCCP presentan un AOB menor que el grupo de niños con TBF. Este hallazgo sugiere que los niños con RCCP tienen un menor tamaño vertebral.**
- 2. La medida de la DMO en los niños, no es un ajuste apropiado para determinar la verdadera densidad ósea.**
- 3. En la evaluación del estudio mineral óseo en niños, se debe realizar un ajuste mediante análisis de regresión múltiple, teniendo en cuenta el AOB, y otras variables de tamaño corporal como el peso y la talla, convertidas a logaritmos naturales.**
- 4. La pobre mineralización observada en varones adultos con antecedentes de RCCP, no se explica totalmente por el retraso en el comienzo de la pubertad, puesto que aquí se ha demostrado que ya antes de la edad puberal, los niños con RCCP presentan una mineralización ósea disminuida con respecto a los niños con TBF.**

9.CONCLUSIONES GENERALES

En esta Tesis Doctoral:

- **Se han ampliado los datos existentes sobre la medida de la DMO en niños y su correlación con los parámetros auxológicos.**
- **Se han aportado datos nuevos, sobre la DMO radial, medida por DXA, y su correlación con las variables auxológicas; destacándose la posible utilidad clínica de esta región anatómica para el estudio de la DMO en niños.**
- **Se ha constatado que la correlación entre los niveles séricos de IGF-I y la DMO en niños es baja, ya que otros factores hormonales podrían jugar también un papel importante.**
- **Se ha observado osteopenia en niños prepuberales con RCCP. Para dilucidar su mecanismo se abren nuevas vías de investigación sobre la determinación de marcadores óseos, el estudio del eje GH-IGF-I, las hormonas sexuales, etc en estos niños.**
- **Por último se han aportado datos para una evaluación más fiable de la DMO en los niños.**

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Shore RM, Chesney RW, Mazzeo RB, Rose PG, Bargman GJ. Bone mineral in growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1980; 96:393-6.
2. Lu PW, Briody JN, Ogle GD, Morley K, Humphries IRJ, Allen J, Howman-Giles R, Sillence D, Cowell CT. Bone mineral density of total body, spine, and femoral neck in children and young adults: a cross-sectional and longitudinal study. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1451-8.
3. Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, Slosman D, Clavien H, Sizonenko PC, Bonjour J-Ph. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:1060-5.
4. Gordon CL, Halton JM, Atkinson S, Webber CE. The contributions of growth and puberty to peak bone mass. *Growth Dev Aging* 1991; 55:257-62.
5. Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, Wright JK, Andon MB, Smith KT, Heaney RP. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implications for the prevention of osteoporosis. *J Clin Invest* 1994; 93:799-808.
6. Halioua L, Anderson JJB. Age and anthropometric determinants of radial bone mass in premenopausal Caucasian women: a cross-sectional study. *Osteoporosis Int* 1990; 1:50-5.

7. Recker RR, Davies KM, Henders SM, Heaney RP, Stegman MR, Kimmel DB. Bone gain in young adult women. *JAMA* 1992; 268:2403-8.
8. Mazess RB, Cameron RJ. Growth of bone in school children: comparison of radiographic morphometry and photon-absorptiometry. *Growth* 1972; 36:77-92.
9. Krabbe S, Christiansen C, Rødbro P, Transbøl I. Effect of puberty on rates of bone growth and mineralization. *Arch Dis Child* 1979; 54:950-3.
10. Landin L, Nilsson BE. Forearm bone mineral content in children. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 919-23.
11. Hui SL, Johnston Jr CC, Mazess RB. Bone mass in normal children and young adults. *Growth* 1985; 49:34-43.
12. Specker BL, Brazero W, Tsang RC, Levin R, Searcy J, Steichen J. Bone mineral content in children 1 to 6 years of age. *Am J Dis Child* 1987; 141:343-4.
13. Krabbe S, Christiansen C, Rødbro P, Transbøl I. Pubertal growth as reflected by simultaneous changes in bone mineral content and serum alkaline phosphatase. *Acta Paediatr Scand* 1980; 69:49-52.

14. Glastre C, Braillon P, David L, Cochat P, Meunier PJ, Delmas PD. Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy X-ray absorptiometry in normal children: correlations with growth parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:1330-3.
15. Bonjour J, Theintz G, Buchs B, Slosman DR, Izzol R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:555-63.
16. Henderson RC. Assessment of bone mineral content in children. *J Pediatr Orthop* 1991; 11:314-7.
17. Katzman DK, Bachrach LK, Carter DR, Marcus R. Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. *Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:1332-9.
18. Southard RN, Morris JD, Mahan JD, Hayes JR, Torch MA, Sommer A. Bone mass in healthy children: measurement with quantitative DXA. *Radiology* 1991; 179:735-8.
19. Kröger H, Kotaniemi A, Vainio PA, Lhava E. Bone densitometry of the spine and femur in children by dual-energy X-ray absorptiometry. *Bone Miner* 1992; 17:75-85.

20. Heaney RP. Calcium, bone health and osteoporosis. En: Peck WA, ed. *Bone and mineral research*. Vol. 4. Amsterdam: Elsevier; 1986:255-301.
21. Burckhardt P, Michel C. The peak bone mass concept. *Clin Rheumatol* 1989; 8, (Suppl 2): 16-21.
22. Smith DM, Nance WE, Kang KW, Christian JC, Johnston CC Jr. Genetic factors in determining bone mass. *J Clin Invest* 1973; 52:2800-8.
23. Cohn SH, Abesamis C, Yasumura S, Aldia JF, Zanzi I, Ellis KJ. Comparative skeletal mass and radial bone mineral content in black and white women. *Metabolism* 1977; 26:171-8.
24. Aloia JF, Vaswani AN, Yeh JK, Cohn SH. Postmenopausal bone mass is related to physical activity. *Arch Intern Med* 1988; 148:121-3.
25. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Posen S. Etanol reduce bone formation and may cause osteoporosis. *Am J Med* 1989; 86:282-8.
26. Matkovic V, Kostial K, Simonovic I, Buzina R, Brodarec A, Nordin BEC. Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:540-9.

27. Matkovic V. Calcium metabolism and calcium requirements during skeletal modeling and consolidation of bone mass. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:245-60.
28. Matkovic V, Fontana D, Tomomac C, Goel P, Chesnut III CH. Factors that influence peak bone mass formation: a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:878-88.
29. Anderson JJB, Henderson RC. Dietary factors in the development of peak bone mass. En: Burckhardt P, Heaney RP, eds. *Nutritional aspects of osteoporosis*. Sero Symposia: Raven Press 1991; 85:3-20.
30. Slemenda C, Miller J, Reister T, Johnston C Jr. Site specific responses to intense physical activity in children, adolescents and young adults. *J Bone Miner Res* 1991; 6(Suppl 1): 753.
31. Kanders B, Dempster DW, Lindsay R. Interaction of calcium nutrition and physical activity in young women. *J Bone Miner Res* 1988; 3:145-9.
32. Schulz G, Manns M. Etiología, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis. En: Schild HH, Hellers M, eds. *Osteoporosis*. Barcelona: Masson-Salvat Medicina; 1993:27-50.
33. Woolf AD, Dixon A St J. Osteoporosis: una guía clínica. Madrid: Jarpyo editores; 1988:49-72.

34. Nordin BEC, Crilly RG, Smith DA. Osteoporosis. En: Nordin BEC, ed. *Metabolic bone and stone disease*. London: Churchill Livingstone; 1984.
35. Dequeker J, Verstraeten A, Mbuyi JM. Radiogrammetrie osseuse. En: Laval-Jeantet AM, Caulin F, eds. *Mesure et signification du volume osseux et de la masse osseuse*. Armour-Montagu; 1982:19-52.
36. Roig Escofet D, Cañellas Oliver J. Osteoporosis. En: Roig Escofet D, ed. *Enfermedades óseas metabólicas*. Armour Farmacéutica SA; 1982:52.
37. Kanis JA, Caulin F, Russell RGG. Problems in the design of clinical trials in osteoporosis. En: Dixon A St J, Russell RGG, Stam TCB, eds. *Osteoporosis: a multidisciplinary problem*. London: Academic Press; 1983:205.
38. Cameron JR, Sorensen J. Measurement of bone mineral in vivo: an improved method. *Science* 1963; 140:230-2.
39. Melton LJ, Eddy DM, Johnston CC. Screening for osteoporosis. *Ann Intern Med* 1990; 112:516-28.
40. Editorial. Quantitative computed tomography: update 1987. *Calcif Tissue* 1987; 41:179-86.

41. Nord RH. Performance characterization of the Norland model 278. A bone densitometer. Norland Applications Note , for Atkinson, W1, 1982.
42. Wahner HN, Dunn WL, Mazess RB, Towsley M, Lindsay R, Markhard L, Bempster O. Dual photon GD 153 absorptiometry of for measuring bone. *Radiology* 1985; 156:203-6.
43. Pouilles JM, Tremollieres F, Louvet JP. Sensitivity of dual-photon absorptiometry in spinal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1988; 43:329-34.
44. Shipp CC, Berger PS, Deehr MS. Precision of dual-photon absorptiometry. *Calcif Tissue Int* 1988; 42:287-92.
45. Veibelhardt D, Duboeuf F, Meunier PJ. Vertebral bone mineral density (BMD) measurement assessed by lateral dual-photon absorptiometry (DPA). *Abstracts XXI Symp Eur Calcif Tissue* 1989.
46. Genat HK, Cann CE, Ettinger B, Gordan GS. Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: a sensitive method for detecting early bone mass after ooforectomy. *Ann Intern Med* 1982; 97:699-705.
47. Abbols Y. Principes de la determination tomodensitometrique du contenu mineral osseux vertebraal. En: Laval-Jeantet AM, Caulin F, eds. *Mesure et signification du volume osseux et de la mase eosseuse*. Armour-Montagu; 1982:241-50.

48. Laval-Jeantet AM. Absorptiometry osseuse utilisant plusieurs energies. En: Laval-Jeantet AM, Caulin F, eds. *Mesure et signification du volume osseux et de la masse osseuse*. Armour-Montagu; 1982.
49. Rouanet JP, Lamarque JL, Pankert N. Densitometrie vertebrale par la scanographie. En: Laval-Jeantet AM, Caulin F, eds. *Mesure et signification du volume osseux et de la masse osseuse*. Armour-Montagu; 1982:251-60.
50. Kuntz D, Maziere B. Analyse in vivo du calcium osseux par activation neutronique localisée de la main chez l'osteoporotique. En: Laval-Jeantet AM, Caulin F, eds. *Mesure et signification du volume osseux et de la masse osseuse*. Armour-Montagu; 1982: 187-98.
51. Baran DT, Kelly AM, Karellas A. Ultrasound attenuation of the calcis in women with osteoporosis and hip fractures. *Calcif Tissue Int* 1988; 138-42.
52. Agren M, Karellas A, Leaney D, Marks S, Baran D. Ultrasound attenuation of the calcaneus: a sensitive and specific discriminator for osteopenic in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1991; 48:240-1.
53. Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis and Treatment of Osteoporosis. Fourth International Symposium on Osteoporosis, Hong Kong, April 1 & 2; 1993 . *J Bone Miner Res* 1993.

54. Satoris DJ, Resnick D. Digital radiography may spark renewal of bone densitometry. *Diagnostic Imaging*; 1988.
55. Rutt BK, Stebler BG, Cann CE. High speed, high precision dual photon absorptiometry. Poster presented at the *Seventh Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research*, Washington DC, June 16, 1985.
56. Lai KC, Goodsitt MM, Murano R, Chesnut CH. A comparison of two dual energy X-ray absorptiometry systems for spinal bone mineral measurement. *Calcif Tissue Int* 1992; 50:203-8.
57. Satoris DJ, Sommer FG, Marcus R. Bone mineral density in the femoral neck: quantitative assessment using dual energy projection radiography. *Am J Radiol* 1985; 144:605-11.
58. Satoris DJ, Sommer FG, Kosek J. Dual-energy scanned projection radiography in the evaluation of femoral neck strength, density and mineralization. *Invest Radiol* 1985; 20:476-85.
59. Brody WR, Butt G, Hall A. A method for selective tissue and bone visualization using dual-energy scanned projection radiography. *Med Physiol* 1981; 8:353-7.
60. Nord RH, Payne RK. Computation of bone density from dual energy X-ray data. An empirical method. *Abstracts XXI Symposium International Calcif Tissue*; 1982.

61. Nord RH, Payne RK. X-ray bone densitometry. New developments. *Abstracts XXI Symposium International Calcif Tissue*; 1982.
62. Solosman DO, Fery F, Rizzoli R. Wards's triangle and lateral spine bone mineral density (BMD): two sensitive parameters of bone mass loss. En: *Osteoporosis 1990*. 3th International Symposium on osteoporosis; Copenhagen, Denmark October 1990:853.
63. Baker J, Liu J, Robertson EJ. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell* 1993; 75:73-82.
64. DeChiara TM, Efstratiadis A, Robertson EJ. A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor III gene disrupted by targeting. *Nature* 1990; 345:78-80.
65. Liu J, Baker J, Perkins AS. Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (IGF-I) and type 1 IGF receptor. *Cell* 1993;75:59-72.
66. Powell-Braxton L, Hollingshead P, Warburton C. IGF-I is required for normal embryonic growth in mice. *Genes Dev* 1993; 7:2609-17.
67. Jones JC, Clemmonds DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16:3.

68. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II: peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations. *Endocr Rev* 1989; 10:68-91.
69. Han VK, D'ercole AJ, Lund PK. Celular localization of somatomedin (insulin-like growth factor) messenger RNA in the human fetus. *Science* 1987; 236:193-97.
70. Rotwein P. Structure, evolution, expression and regulation of insulin-like growth factors I and II. *Growth Factors* 1991; 5:3-18.
71. Rotwein P, Bichell DP, Kikuchi K. Multifactorial regulation of IGF-I gene expression. *Mol Reprod Dev* 1993; 35:358-63.
72. Salmon WD, Daughaday WH. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med* 1957; 49:825-836.
73. D'ercole AJ. Insulin-like growth factors and their receptors in growth. En: Rosenfield RC, ed. *Growth and growth disorders* . Philadelphia: WB Saunders Company; 1996: 573-90.
74. Clemmonds DR, Underwood LE. Nutritional regulation of IGF-I and IGF binding proteins. *Ann Rev Nutr* 1991; 11:393-412.

75. Ketelslegers JM, Matter D, Maes M. Nutritional regulation of insulin-like growth factor I. *Metabolism* 1995; 44(10, Suppl 4): 50-57.
76. Leroith D, Werner H, Beitner-Johnson D. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth I-receptor. *Endocr Rev* 1995; 16:143-63.
77. Ishii DN. Neurobiology of insulin and insulin-like growth factors. En: Longhlin SE, Fallon JH, eds. *Neurotrophic factors*. New York: Academic Press; 1990:415.
78. Szebenyi G, Rotwein P. Insulin-like growth factors and their receptors in muscle development. *Adv Exp Med Biol* 1991; 293:289-295.
79. Hock JM, Centrella M, Canalis E. Insulin-like growth factor I has independent effects on bone matrix formation and cell replication. *Endocrinology* 1988; 122:254-60.
80. Clemmonds DR, Underwood LE. Clinical review 59: uses of human insulin-like growth factor I in clinical conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:4-6.
81. Hussain MA, Froesch ER. Clinical uses of insulin-like growth factor I. *Adv Endocrinol Metab* 1995; 6:143-65.
82. Laron Z. Prismatic cases: Laron syndrome (primary growth hormone resistance) from patient to laboratory to patient. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1526-31.

83. Blum WF, Cotterill AM, Postel-Vinay MC. Improvement of diagnostic criteria in growth hormone insensitivity syndrome: solutions and pitfalls. Pharmacia Study Group on insulin-like growth factor I treatment in growth hormone insensitivity syndromes. *Acta Paediatr* 1994; 399 (Suppl):117-24.
84. Guevarra-Aguirre J, Vasconez O, Martínez V. A randomized, double blind, placebo-controlled trial on safety and efficacy of recombinant human insulin-like growth factor I in children with growth hormone receptor deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1393-8.
85. Klinger B, Laron Z. Three year IGF-I treatment of children with Laron syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995; 8:149-58.
86. Walker JL, Van Wyk JJ, Underwood LE. Stimulation of statural growth by recombinant insulin-like growth factor I in a child with growth hormone insensitivity syndrome (Laron type). *J Pediatr* 1992; 121:641-6.
87. Attie KM, Carlsson LM, Rundle AC. Evidence for partial growth hormone insensitivity among patients with idiopathic short stature. The National Cooperative Growth Study. *J Pediatr* 1995; 127:244-50.
88. Jabri N, Schalon DS, Schwartz SL. Adverse effects of recombinant human insulin-like growth factor II obese insulin-resistant type II diabetic patients. *Diabetes* 1994; 43:364-374.

89. Moses AC, Morrow LA, O'Brien M. Insulin-like growth factor I (rhIGF-I) as a therapeutic agent for hyperinsulinemia insulin-resistant diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28 (Suppl):185-94.
90. Thomson JL, Butterfield GE, Marcus R. The effects of recombinant human insulin-like growth factor I and growth hormone on body composition in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1845-52.
91. Thoren MC, Wivall-Helleryd IL, Blum WF. Effects of repeated subcutaneous administration of recombinant human insulin-like growth factor I in adults with growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 1994; 131:33-40.
92. Cioffi WG, Gore DC, Rue LW. Insulin-like growth factor I lowers protein oxidation in patients with thermal injury. *Ann Surg* 1994; 220:310-16.
93. Teotia M, Teotia SPS, Singh RK. Idiopathic juvenile osteoporosis. *Am J Dis Child* 1979; 133:894-900.
94. Marder HK, Tsang RC, Hug G. Calcitriol deficiency in idiopathic juvenile osteoporosis. *Am J Dis Child* 1982; 136:914-17.
95. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli G. Mineral metabolism and calcitriol therapy in idiopathic juvenile osteoporosis. *Am J Dis Child* 1991; 145:457-62.

96. Ross JL, Long LM, Feuille P. Normal bone density of the wrist and spine and increased wrist fractures in girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 73:355-59.
97. Arisaka O, Arisaka M, Hosaka A. Effect of testosterone on radial bone mineral density in adolescent male hypogonadism. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80:378-80.
98. Nishioka T, Kuruyama H, Yasuda T. Nasal administration of salmon calcitonin for prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in children with nephrosis. *J Pediatr* 1991; 118:703-7.
99. Malone JL, Lowitt S, Duncan J. Hypercalciuria, hyperphosphaturia and growth retardation in children with diabetes mellitus. *Pediatrics* 1986; 72:298-304.
100. Saggese G, Federico G, Bertelloni S. Hypomagnesemia and the parathyroid hormone-vitamin D endocrine system in children with insulin-dependent diabetes mellitus. Effects of magnesium administration. *J Pediatr* 1991; 118:220-5.
101. Whyte MP. Hereditary metabolic and dysplastic skeletal disorders. En: Coe FL, Favus MJ, eds. *Disorders of bone and mineral metabolism*. New York: Raven Press; 1992:977-1026.

102. Kelly TL, Slowik DM, Schoenfeld DA, Neer RM. Quantitative digital radiography versus dual photon absorptiometry of the lumbar spine. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:839-44.
103. Wahner HW, Dunn WL, Brown ML, Morin RL, Riggs BL. Comparison of dual-energy X-ray absorptiometry for bone mineral measurements of the lumbar spine. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:1075-84.
104. Brailion P, Duboeuf F, Meary MF, Barret P, Delmas PD, Meunier PJ. Mesure du contenu mineral asseux par radiographie digitale quantitative. *Presse Med* 1989; 18:1062-65.
105. Phillips LS, Vassilopoulo-Sellin R. Somatomedins. Part I. *N Engl J Med* 1980; 302:371-80.
106. Phillips LS, Vaddilopoulo-Sellin R. Somatomedins. Part II. *N Engl J Med* 1980; 302:438-46.
107. Rosenfeld RG, Wilson DM, Lee PDK, Hintz RL. Insulin-like growth factors I and II in the evaluation of growth retardation. *J Pediatr* 1986; 109:428-33.
108. Albertsson-Wikland K, Hall K. Growth hormone treatment in short children: relationship between growth and serum insulin-like growth factor I and II levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:671-8.

109. Guler HP, Zapf J, Schmid C, Froesch ER. Insulin-like growth factors I and II in healthy man. Estimation of half-lives and production rates. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 121:753-8.
110. Ljunghall S, Johansson AG, Burman P, Kämpe O, Lindh E, Karlsson FA. Low plasma levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in male patients with idiopathic osteoporosis. *J Intern Med* 1992; 232:59-64.
111. Finkelstein JS, Neer RM, Biller BMK, Crawford JD, Klibanski A. Osteopenia in men with a history of delayed puberty. *N Engl J Med* 1992; 326:600-4.
112. Hernández M, Sánchez E, Sobradillo B, Rincón JM. Maduración ósea y predicción de talla. Atlas y métodos numéricos. Madrid: Editorial Diaz de Santos; 1991.
113. Andújar M, Moreiras O, Gil F, eds. Tablas de composición de alimentos. Instituto de Nutrición y Bromatología. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 1990.
114. Tanner JM. Growth and adolescence. Physical growth and development. En: *Textbook of Pediatrics*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1962.
115. Greulich WW, Pyle SI, eds. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford, CA: Stanford University Press, 1959.

116. Tsukahara H, Sudo M, Umezaki M, Hiraoka M, Yammamoto K, Ishii Y. Dual-energy X-ray absorptiometry in the lumbar spine, proximal femur and distal radius in children. *Pediatr Radiol* 1992; 22:560-2
117. Marcus R. Skeletal aging. Understanding the functional and structural basis of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 1991; 2:53-8.
118. Johansen JS, Giwercman A, Hartwell D, Nielsen CT, Price PA, Christiansen C. Serum bone gla-protein as a marker of bone growth in children and adolescents: correlation with age, height, serum insulin-like growth factor I, and serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:273-8.
119. Mauras N, Blizzard RM, Link K, Johnson ML, Rogol AD, Veldhuis JD. Augmentation of growth hormone secretion during puberty: evidence for a pulse amplitude-modulated phenomenon. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:596-601.
120. Luna AM, Wilson DM, Wibbelsman CJ, Brown RC, Nagashima RJ, Hintz RL. Somatomedins in adolescence: a cross-sectional study of the effect of puberty on plasma insulin-like growth factor I and II levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:268-71.
121. Dhuper S, Warren MP, Brooks-Gunn J, Fox R. Effects of hormonal status on bone density in adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:1083-8.

122. Lindsay R. Estrogens, bone mass and osteoporotic fracture. *Am J Med* 1991; 91(Suppl 5B): 11S-23S.
123. Mann DR, Rudman CG, Akinbami MA, Gould KG. Preservation of bone mass in hypogonadal female monkeys with recombinant growth hormone administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:1263-9.
124. Zamboni G, Antoniazzi F, Radetti G, Musumeci C, Tato L. Effects of two different regimens of recombinant human growth hormone therapy on the bone mineral density of patients with growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1991; 119:483-5.
125. Caverzasio J, Montessuit C, Bonjour JP. Stimulatory effect of insulin-like growth factor I on renal Pi transport and plasma 1,25-dihydroxy-vitamin D₃. *Endocrinology* 1990; 127:453-9.
126. Merimée TJ, Russell B, Quinn S, Riley W. Hormone and receptor studies. Relationship to linear growth in childhood and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:1031-7.
127. Bernard R, Ng KWW, Martin TJ, Waters MJ. Growth hormone (GH) receptors in clonal osteoblast-like cells mediate a mitogenic response to GH. *Endocrinology* 1991; 128:1459-64.

128. Argente J, Barrios V, Pozo J, Muñoz MT, Hervás F, Stene M. Normative data for insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins, and growth hormone binding protein in a healthy spanish pediatric population: age and sex-related changes. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1522-8.
129. Krabbe S, Hummer L, Christiansen C. Longitudinal study of calcium and male puberty. II. Relationship between mineralization and serum testosterone. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73:750-5.
130. Prentice A, Parssons TJ, Cole TJ. Uncritical use of bone mineral density in absorptiometry may lead to size-related artifacts in the identification of bone mineral determinants. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:837-42.
131. Moreira-Andrés MN, Papapietro K, Cañizo FJ, Rejas J, Larrodera L, Hawkins FG. Correlations between bone mineral density, insulin-like growth factor I and auxological variables. *Eur J Endocrinol* 1995; 132:573-9
132. Moreira-Andrés MN, Cañizo FJ, Papapietro K, Rejas J, Hawkins FG. Comparison between spinal and radial bone mineral density in children measured by X-ray absorptiometry. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995; 8:35-41.
133. Kroger H, Kotaniemi A, Vainio P, Alhhava E. Bone densitometry of the spine and femur in children by dual-energy X-ray absorptiometry. *Bone Miner* 1992; 17:75-85.

134. Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R. New Approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res* 1992; 7:137-42.
135. Cole TJ, Prentice A. Bone mineral measurements. *Br Med J* 1992; 305:1223-4.
136. Wüster C. Growth hormone and bone metabolism. *Acta Endocrinol* 1993; 128 (Suppl 2): 14-8.
137. Wei S, Tanaka H, Kubo T, Ono T, Kanzaki S, Senio Y. Growth hormone increases serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels and decreases 24,25-dihydroxyvitamin D levels in children with growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 1997; 136:45-51.
138. Pfeilschifter J. GH and bone metabolism: the role of the vitamin D system. *Eur J Endocrinol* 1997; 136:30-2.
139. Holmes SJ, Shalet SM. Role of growth hormone and sex steroids in achieving and maintaining normal bone mass. *Horm Res* 1996; 45:86-93.
140. Veldhuis DJ, Blizzard RM, Rogol AD, Martha PM, Kirkland Jr JR, Sherman BM. Genentech collaborative study group. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 74:766-73.

141. Zadik Z, Chalew SA, Raiti S, Kowarski AA. Do short children secrete insufficient growth hormone?. *Pediatrics* 1985; 176:355-60.
142. Albertsson-Wikland K, Rosberg S. Analysis of 24-h growth hormone profiles in children. Relation to growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:493-500.
143. Carlsson LMS, Attie K, Compton PG, Vitangcol RV, Merimee TJ & The National Cooperative Growth Study. Reduced concentration of serum growth hormone-binding protein in children with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1325-30.
144. Dávila N, Moreira-Andrés MN, Alcañiz J, Barceló B. Serum growth hormone binding protein is decreased in prepubertal children with idiopathic short stature. *J Endocrinol Invest* 1996; 19:348-52.
145. Goddard AD, Covello R, Louh SM, Clarkson T, Attie KM, Gesundheit N, Rundle AC, Wells JA, Clarsson LMS. Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. *N Engl J Med* 1995; 333:1993-8.

Esta Tesis Doctoral ha dado lugar a las siguientes publicaciones:

1. **Moreira Andrés MN, Cañizo FJ, Papapietro K, Rejas J, Hawkins F.**
Comparison between spinal and radial bone mineral density in children
measured by X-ray absorptiometry. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995; 8:35-41.
2. **Moreira-Andrés MN, Papapietro K, Cañizo FJ, Rejas J, Larrodera L, Hawkins**
FG. Correlations between bone mineral density, insulin-like growth factor I
and auxological variables. *Eur J Endocrinol* 1995; 573-9.
3. **Moreira-Andrés MN, Cañizo FJ, de la Cruz FJ, Gómez de la Cámara A,**
Hawkins FG. Bone mineral status in prepubertal children with constitutional
delay of growth and puberty. *Eur J Endocrinol* 1998; 138 (en prensa).